

Contribution à l'étude
du
Système Réticulo-Endothélial
et de son comportement au cours de certaines
maladies infectieuses ou parasitaires

REVUE CRITIQUE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 23 Mai 1934

par

NESSLER PIERRE

NÉ LE 2 MAI 1906 A MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)

JURY

MM. AUBRY, <i>Professeur de Clinique médicale</i>	Président
COURRIER, <i>Professeur (Histologie et Embryologie)</i> ..	} Juges
BENHAMOU, <i>Agrégé (Médecine)</i>	
MONTPELLIER, <i>Agrégé (Anatomie pathologique)</i>	

Contribution à l'étude
du
Système Réticulo-Endothélial
et de son comportement au cours de certaines
maladies infectieuses ou parasitaires

REVUE CRITIQUE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 23 Mai 1934
par

NESSLER PIERRE

NÉ LE 2 MAI 1906 A MARSEILLE (Bouches-du-Rhône)

JURY

MM. AUBRY, <i>Professeur de Clinique médicale</i>	Président
COURRIER, <i>Professeur (Histologie et Embryologie)</i> ..	} Juges
BENHAMOU, <i>Agrégé (Médecine)</i>	
MONTPELLIER, <i>Agrégé (Anatomie pathologique)</i>	

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN.	MM. LEBLANC (☼. ☼. I. ☼)
DOYEN HONORAIRE.	HERAIL (☼. I. ☼)
ASSESSEUR.	GILLOT (I. ☼)

PROFESSEURS

Clinique ophtalmologique.	N...
Clinique médicale et hygiène infantile.	GILLOT (I. ☼)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.	RAYNAUD (☼. ☼. I. ☼)
Clinique chirurgicale.	COSTANTINI (☼).
Clinique obstétricale et puériculture du pre- mier âge.	LAFFONT (☼. ☼. I. ☼)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.	LOMBARD (☼. ☼. I. ☼)
Clinique médicale.	AUBRY (☼. ☼. I. ☼)
Histologie et Embryologie.	WEBER (☼. ☼. I. ☼)
Anatomie pathologique.	POUJOL (I. ☼)
Chimie biologique et médicale.	MAILLARD (☼. I. ☼)
Hygiène, hydrologie et climatologie.	N...
Physiologie.	TOURNADE (O. ☼. ☼. I. ☼)
Pharmacie.	MUSSO (I. ☼)
Médecine légale.	GIRAUD (O. ☼. ☼. I. ☼)
Anatomie.	LEBLANC (☼. ☼. I. ☼)
Microbiologie et cryptogamie.	PINOY (☼. I. ☼)
Physique médicale.	PORTES (☼. ☼. I. ☼)
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire.	CABANES (☼. ☼. I. ☼)
Parasitologie et zoologie médicale.	SENEVET (☼. I. ☼)
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie.	WUNSCHENDORFF (I. ☼)
Botanique et matière médicale.	FOURMENT (A. ☼. O.O. ☼)
Pathologie générale et clinique psychiatrique.	POROT (I. ☼)
Thérapeutique.	LEBON (☼. ☼. A. ☼)

PROFESSEUR SANS CHAIRE

COURRIER (☼. ☼) Agrégé.	Histologie.
------------------------------	-------------

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (☼. I. ☼)	HERAIL (☼. I. ☼)
------------------	------------------

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-fem- mes.	MM. FUSTER (☼. ☼. I. ☼)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	ABOULKER (☼. ☼.)

AGRÉGÉS

Chirurgie.	DUBOUCHER (I. ☼)
Médecine.	FERRARI (I. ☼)
Physiologie.	MOGGI (☼. I. ☼)
Anatomie.	BENHAMOU ☼.
Chimie médicale.	LACROIX
Obstétrique.	N...
Histoire naturelle pharmaceutique.	RIBET (☼. A. ☼)
Anatomie pathologique.	N...
	HOUEL (☼. ☼. A. ☼)
	N...
	MONTPELLIER (I. ☼)

AGRÉGÉ LIBRE

Physiologie.	BATTEZ.
-------------------	---------

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



A MES CHERS DISPARUS

A MA MERE

A MON PERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON FRERE

A MA FAMILLE

ET A CEUX QUI ME SONT LIES PAR DES LIENS
DE PARENTE

A MONSIEUR EDOUARD BARNAUD (*in memoriam*)

A MONSIEUR EMILE CONSTANT

A MONSIEUR LE BARON DE LIEBHABER

En hommage de pieuse reconnaissance et de profonde affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAFFONT

Le bonheur que nous procure notre petite fille, née dans des circonstances si malheureuses, ne saurait mesurer la gratitude que nous devons, ma famille et moi, à ce Maître de l'Obstétricie. Il m'a toujours accueilli dans son Service avec une bienveillance sans égale, et n'a jamais cessé de me faire bénéficier de sa grande expérience.

Qu'il veuille bien trouver ici un modeste témoignage de la grande affection que nous lui portons et que des mots ne sauraient exprimer.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBRY

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence du Jury de ma thèse. Je n'oublierai jamais la bienveillance avec laquelle il m'a reçu dans son service, et je garderai longtemps le souvenir de son enseignement si clair au lit du malade comme à la Faculté.

Qu'il me soit permis de lui manifester l'expression de toute ma reconnaissance et de mes remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEVI-VALENSI

Il a bien voulu me suggérer le sujet de ce travail, et avec le concours de sa grande expérience, m'a apporté une preuve de la profonde bienveillance qu'il me manifeste depuis le début de mes études médicales. Il m'a accueilli à plusieurs reprises dans son Service et n'a jamais cessé de me prodiguer les plus sages leçons de clinique. Qu'il veuille bien trouver ici mes plus affectueux remerciements.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR COURRIER

Son brillant enseignement dépasse de très loin l'étude aride de la morphologie cellulaire pour aborder les problèmes si passionnants de la biologie et de la philosophie médicale. Je regrette sincèrement que les circonstances m'aient empêché de lui demander aide et conseil au cours de l'élaboration de ce travail.

Je lui suis profondément reconnaissant de l'honneur qu'il me fait en acceptant de participer à mon jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BENHAMOU

Mon seul regret sera de n'avoir jamais été attaché au Service de ce Maître dont j'admire tant le sens clinique et les admirables leçons.

Je le remercie d'avoir bien voulu accepter d'être mon juge.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONTPELLIER

Ses claires leçons à l'amphithéâtre d'anatomie pathologique ont grandement contribué à ma culture générale. Il a bien voulu examiner les pièces anatomiques que je lui présentai au cours de nos expériences et me faire bénéficier de ses judicieuses critiques.

Qu'il veuille trouver ici mes remerciements les plus sincères.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MESSIEURS
LES DOCTEURS GAUBIL ET CLOUET

Leur bonté, leur grande expérience et la bienveillance qu'ils n'ont cessé de manifester à mon égard m'ont rendu des plus agréables mon séjour à l'infirmerie du 13^e R.T.S.

Qu'ils veuillent bien trouver ici un modeste témoignage de gratitude.

A MADAME et MONSIEUR SOUFFRON
A MADemoisELLE PAULETTE SOUFFRON
A MADAME ET MONSIEUR VEILLARD
A MONSIEUR MONIE SORABSHAW
A MONSIEUR ALAIN OCHS

A MESSIEURS LES DOCTEURS
BENYAMINE, CONSTANT, DUMAZER, GODARD,
GRIBOUL, MARGOTTON, MEYER, PADOVANI
PARROT, PAUGET, TABAR

A TOUS MES AUTRES AMIS

A TOUS CEUX QUI M'ONT TÊMOIGNÉ
QUELQUE SYMPATHIE

Je dédie cette thèse.
P. N.

Introduction

Au cours d'un séjour dans son service, M. le Docteur Lévi-Valensi nous entretint sur le rôle considérable que joue le système réticulo-endothélial dans nombre de maladies infectieuses et chroniques, et nous confia le soin de reprendre certaines expériences de blocage en vue de l'établissement de la pathogénie de certains accès pernicioeux palustres. Il nous montra également les résultats encourageants qu'apportent certaines méthodes colorimétriques dans l'étude du pronostic de la tuberculose en particulier. Nous avons ainsi été progressivement amené à faire une revue critique des travaux récents, surtout allemands et italiens, sur le système réticulo-endothélial.

Nous n'avions pas plutôt abordé le dépouillement de l'abondante bibliographie du sujet, que nous avons l'impression d'être sur un terrain glissant : absence de définitions précises, insuffisance notoire des méthodes d'investigation, intervention du système dans la constitution du terrain biologique encore si mal connu et dans les processus les plus délicats de la vie.

Nous avons rapidement donné notre adhésion à la thèse qui nous semble la plus plausible, parce

que la plus simple et la plus générale : le système réticulo-endothélial n'est que l'aspect fonctionnel du tissu conjonctif et toutes les propriétés qu'on lui attribue ne sont en définitive que celles de la cellule conjonctive jeune, si riche en avenir. Dès lors, système réticulo-endothélial et tissu conjonctif sont deux termes étroitement liés l'un à l'autre, le premier ayant un sens dynamique, le second, statique.

Nous avons montré, en premier, les diverses étapes de l'évolution du concept : observations isolées du début, synthèse d'Aschoff qui en fait un système aux limites étroites, rectifiée par la conception de Siegmund qui établit l'identité entre le système RE et le conjonctif. Nous montrons dans un chapitre d'anatomie microscopique les multiples formes que peut prendre la cellule conjonctive jeune en activité. Nous retrouvons ces diverses formes au cours de l'étude de leurs missions : sanguiformative, péxique, métabolique, défensive dans un chapitre sur la physiologie du système, avec de fréquents rappels pathologiques. Nous avons consacré un chapitre spécial aux méthodes colorimétriques, et un autre, au rôle du SRE dans les défenses cellulaires et humorales de l'organisme.

Nous avons en dernier lieu tenté de montrer les signes de réaction ou de souffrance du système RE dans trois maladies particulièrement fréquentes en Algérie, sur les conseils de M. le Docteur Lévi-Valensi, et suivant l'exemple donné par Mallory dans la fièvre typhoïde.

Il faut espérer que dans un temps prochain on aura complètement élucidé la part considérable que prend le SRE dans toutes les maladies infectieuses, étude qui semble avoir été souvent négligée, surtout en France.

Historique

La notion de système réticulo-endothélial n'est pas une innovation. Elle est l'aboutissant normal d'une série de travaux effectués depuis plus de cinquante ans dans les branches les plus variées de la Biologie. Son étude a procédé par étapes successives.

Déjà en 1860, Virchow, recherchant l'avenir des grains de tatouage et des particules poussiéreuses fixées dans le poumon, avait noté que ces éléments sont fixés dans les ganglions lymphatiques, et plus particulièrement dans les cellules réticulées de ces organes. Langerhans, utilisant des poussières fines de vermillon, avait fait des constatations identiques quand il les introduisait dans le tissu conjonctif. Au contraire, il constatait que ces poussières introduites par voie veineuse se fixent sur d'autres viscères que les ganglions. Dubar et Rémy, étudiant les dispositions anatomiques des vaisseaux lymphatiques au moyen d'injections intrapéritonéales de bleu de Prusse, voyait ce produit se fixer sur l'endothélium des lymphatiques afférents du ganglion, et sur les éléments étoilés du follicule lymphoïde. Telles étaient les premières constatations sur la fixation des corps étrangers dans les relais lymphatiques.

Ranvier, examinant, vers 1885, les éléments anatomiques de la sérosité péritonéale et de la lymphe, trouve au milieu des cellules conjonctives banales des éléments libres, à protoplasma granuleux, à noyau ovale, très arborisés avec des extrémités qui paraissent souvent fragmentées, pouvant phagociter les corps étrangers, et qu'il appelle clasmatoocytes, pensant que ce pouvaient être des leucocytes transformés. Il constate d'ailleurs la transmutation des cellules lymphatiques en clasmatoocytes *in vivo* et *in vitro*, dans certaines circonstances, au cours de certaines irritations.

Metchnikoff, dans son traité de l'Inflammation paru en 1892 et dans diverses publications, apporte une contribution extrêmement importante à la connaissance des défenses de l'organisme. Reprenant certains groupes cellulaires du sang ou du tissu conjonctif, il les classe suivant leur rôle en microphages — les polynucléaires — et en macrophages, phagocytes mobiles ou fixes du sang, de la rate, du péritoine, des ganglions lymphatiques. Il précise les conditions du phénomène de la phagocytose : les tactismes, qui attirent la cellule phagocytaire vers la proie : l'enclavement, puis la digestion intraprotoplasmique. A l'encontre des idées admises à l'époque, de Waldeyer, de Robert Koch et d'autres biologistes de grand renom qui pensaient que les phagocytes n'étaient que des vecteurs inertes, voire même des milieux de culture favorables aux germes, il montra que ces cellules jouent un rôle actif dans la destruction des microbes, et qu'elles engendrent des substances

protectrices se déversant dans les humeurs de l'organisme. Parti d'un concept zoologique, il donna, par la méthode comparative, une explication rationnelle de l'immunité basée sur la biologie des phagocytes, suivant des lois générales qui sont toujours les mêmes, qu'il s'agisse de débris cellulaires, de microbes, de poisons ou de corps étrangers. Génial créateur d'une doctrine qui n'a sensiblement pas varié dans ses grandes lignes, Metchnikoff entraîna à sa suite une foule de chercheurs. C'est à ce titre qu'il doit être considéré comme le père du grand système macrophagique qui fait l'objet de notre modeste travail.

Werigo, en 1894, injectant des bactéries charbonneuses dans les veines du lapin, note en moins de trois minutes un encombrement des cellules protectrices, en particulier des cellules étoilées du foie. Ces expériences de blocage à l'aide de microbes ont été reprises depuis avec des germes, virus et vaccins très divers, et mettent en évidence le phénomène de la bactériopexie.

Mallory, en 1896, dans une étude très poussée de l'anatomie pathologique de la fièvre typhoïde, montra que les cellules typhiques des plaques de Payer, des ganglions lymphatiques, de la rate et du foie, se sont mobilisées pour les besoins de la défense à partir des endothéliums des vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il retrouva les leucocytes endothéliaux, suivant sa terminologie, en migration dans les canaux lymphatiques, dans le canal thoracique, dans les capillaires sanguins, dans les poumons. Il mettait ainsi en évidence la transfor-

mation et la migration d'éléments endothéliaux. Deux ans plus tard, Marchand montra que la cellule adventitielle périvasculaire peut, en cas d'inflammation, se comporter en macrophage. Des constatations du même ordre seront encore faites par Dominici en 1902, Weindenreich en 1911, Darier, Maximow, qui nous décriront des cellules conjonctives banales capables en cas de besoin de l'organisme de se métamorphoser en éléments migrants et phagocytaires. Ainsi s'édifiera la conception du mésenchyme, tissu d'attente à grande potentialité, capable de donner naissance à des formes très diverses, à propriétés multiples, variables suivant les circonstances.

En 1899, Kupffer, dans un important mémoire, vient démontrer que les cellules étoilées qui portent désormais son nom, ne sont pas de vulgaires éléments de soutien, mais des cellules douées de propriétés phagocytaires intenses, donnant ainsi une base solide aux constatations antérieures de Werigo.

En 1904, Ribbert publie ses travaux sur la coloration vitale, qui consiste en la fixation de particules colorées par des éléments spécialisés de l'organisme, *in vivo*. Injectant du carmin lithiné par voie intraveineuse à un animal, il constate que le colorant n'est pas entièrement éliminé par les émonctoires : l'organisme en retient une certaine partie dans des cellules dites chromophiles du foie, de la rate, des vaisseaux, de la médullo-surrénale, du mésenchyme et du sang. Cette méthode est bientôt utilisée dans un but thérapeutique ou d'investi-

gation par Galeotti, Bouffard (1906), Goldmann (1909) : ce dernier auteur montre d'une part l'identité des formes qui se colorent vitalemment avec les espèces morphologiques décrites par Ranvier, Metchnikoff, Marchand, Dominici, et d'autre part les variations d'intensité de la coloration vitale en fonction des états physiologiques ou morbides. Nous trouvons là l'origine des méthodes modernes d'investigation avec des colorants colloïdaux en vue de la détermination de la valeur fonctionnelle du système, et du pronostic qui en découle. Goldmann attribue encore aux éléments chromophiles un rôle important dans les métabolismes et les activités glandulaires endocriniennes. Il confirme ainsi les idées de Metchnikoff et celles de Renault qui, en 1907, découvrant la cellule rhagiocrine, élaborait sa belle théorie du tissu conjonctif, glande à sécrétion interne. Goldmann constate également par la coloration vitale que tous les constituants du tubercule sont chromophiles, sauf peut-être les cellules lymphoïdes et les plasmocytes : les bacilles de Koch sont exclusivement phagocytés par les cellules chargées de colorant. Ainsi se dessine la série si intéressante des recherches expérimentales sur le rôle du système macrophagique dans les maladies infectieuses et parasitaires et dans les métabolismes.

Dès 1910, Josselin de Jong et Siegenbeck Van Heukelom apportent la preuve que les cellules vacuolaires trouvées dans les rates gaucheriennes, chargées de substances se rapprochant de la lécithine, sont d'origine réticulaire. En 1913, Mac Nee,

reprenant les vieilles expériences de Minkowski et Naunyn, qui tendaient à prouver que la bile est créée dans le foie, montre que ce n'est pas dans ce viscère, mais dans les éléments réticulés du foie et de la rate que s'élabore le pigment biliaire. On a depuis continué ces recherches et montré que la biligénèse tissulaire est une réalité, étroitement apparentée au phénomène de l'hémolyse.

En 1914, Borrel apporte des faits entièrement superposables, bien que son point de départ fut différent. Il met en évidence le réseau trophique de la peau, le plan pigmentaire, siège de nombreux métabolisme jusqu'alors attribués à l'épithélium cutané, et montre la circulation de cellules à cellules interposées entre les capillaires sanguins et l'épithélium de la peau, démonstration confirmée depuis par Masson en 1921.

De leur côté, Aschoff et ses collaborateurs allemands et japonais, Landau, Nakanoï, Kiyono, s'étaient mis à l'œuvre dès 1914. Ils portaient leurs vues sur les éléments chromophiles du tissu conjonctif et s'attachaient à les différencier des cellules banales, démontrant que ce sont des éléments peu définis, distincts des cellules conjonctives ordinaires, répondant aux formes décrites depuis longtemps par les histologistes de la première heure, sous des noms divers. En vue d'une unification, ils ont créé le terme général d'histiocyte. Ces auteurs attiraient l'attention sur le fait que les histiocytes existent chez tous les vertébrés, que leur origine est endothéliale, qu'elles sont fusiformes ou rameuses, avec des prolongements délicats, malgré une

grande variété morphologique. Dans certaines conditions, ces cellules peuvent se mobiliser, se charger de pigments, de corps étrangers, de cholestérine et de graisse, de colorants vitaux. Ces travaux d'unification, interrompus par la grande guerre, mènent progressivement Aschoff à associer toutes ces formes hétérogènes en une famille autochtone de cellules douées de propriétés communes dont les deux principales sont la grande activité phagocytaire et la capacité sanguiformative. Pour singulariser ce faisceau d'éléments disparates reliés par des propriétés constitutives, évolutives et physiologiques communes, Aschoff a créé le terme de système réticulo-endothélial. Kiyono et Nakanoïn préfèrent celui de système histiocytaire.

Synthèse féconde, mais qui fut accueillie de façons très diverses. Combattue par certains qui n'en voyaient pas bien les limites, elle eut une grande popularité auprès de beaucoup de chercheurs. Dès 1921, Lubarsch y incorpore les cellules gliales, les cellules réticulaires du thymus, certaines cellules contenant du fer, les cellules périvasculaires de différents organes tels que le testicule, le rein, les capsules surrénales, le pancréas. Goldmann y ajoute la cellule interstitielle du testicule; Wassermann, les cellules graisseuses, Oberling, les cellules pigmentaires. Carrel et Argaud n'hésitent pas à déclarer de même nature les cellules du revêtement alvéolaire du poumon que Todd, Bowmann, Rainey, Zinker, Villemin, il y a plus de cinquante ans, Policard en 1924, reconnaissaient de nature mésenchymateuse.

D'ailleurs, au cours de ces dernières années le SRE n'a cessé de manifester sa vitalité surtout à l'étranger, malgré de sévères critiques. Chaque année on l'enrichit de nouveaux éléments, on lui ajoute de nouvelles fonctions, et il est bien peu de métabolismes dans lesquels son intervention ne soit pas invoquée. La tendance actuelle, à la suite des travaux de Siegmund, est de ne plus délimiter étroitement le SRE comme l'avaient fait les premiers synthétistes. On le confond volontiers avec le tissu conjonctif dont il n'est qu'un des aspects. C'est l'appareil métabolique du tissu conjonctif.

Pendant ces dernières années, les biologistes ont surtout étudié la participation du système histiocytaire dans les maladies infectieuses ou parasitaires, comme organe essentiel des défenses de l'organisme. Dès 1924, Rosenthal, Saxl et Donath, Adler et Reimann ont tenté, par des méthodes colorimétriques, d'étudier les relations qui existent entre l'état fonctionnel du système réticulo-endothélial et les réactions de l'organisme infecté, et d'apporter ainsi un élément de pronostic à peu près certain dans les maladies infectieuses. Ces méthodes ont été reprises par Dieryck qui leur a donné des bases expérimentales précises avant de les livrer à la clinique courante. Ainsi, les travaux modernes, montrant l'intervention du système histiocytaire dans les processus d'immunité, tendent à en faire un organe de défense par excellence et légitimement son étude de plus en plus poussée dans les maladies infectieuses.

CHAPITRE PREMIER

Morphologie du système réticulo-endothélial

PRÉAMBULE.

Le système réticulo-endothélial, qui doit sa naissance aux travaux de Ribbert, d'Aschoff et Landau et de bien d'autres auteurs, reste difficile à définir malgré le nombre d'ouvrages dont il a été l'objet. C'est un groupement cellulaire dont les constituants, chromophiles le plus souvent, ne sont pas tant caractérisés par leur morphologie que par leur origine et surtout par leur potentialité et leurs propriétés physiologiques. On désigne sous le terme très général d'histiocytes les cellules appartenant à ce groupement.

Nous aurons l'occasion de voir que la morphologie des histiocytes est extrêmement variable, et que l'on trouve toute une gamme de cellules fixes, mobiles, petites ou géantes, avec ou sans prolongements anastomotiques, avec ou sans inclusions. A côté des formes qu'il est classique de citer, cellules de Kupffer, monocytes, cellules d'Erhlich, de Maximow, etc., il y a une multitude de formes de tran-

sition qui sont autant de preuves de l'extraordinaire propriété de transformation morphologique des histiocytes. Malgré un vague air de famille que certains auteurs ont bien voulu leur reconnaître les cellules histiocytaïres sont avant tout polymorphes, et le tissu réticulo-endothélial est loin de présenter l'uniformité des autres tissus, épithélial, nerveux, glandulaire, etc.. Cette variété morphologique explique comment l'unité du tissu histiocytaire n'a pu se faire devant l'anatomie. Les cellules réticulo-endothéliales sont, en outre, éparses dans tout l'organisme. Particulièrement abondantes dans la rate et dans certains territoires conjonctifs, on en trouve en nombre plus ou moins grand dans toutes les parties du corps humain : dans le foie, dans les reins, dans les glandes endocrines, dans le sang, dans le système nerveux, dans les poumons, dans la peau, etc.. Chaque jour, on découvre les histiocytes dans de nouveaux territoires, dans de nouveaux organes. Des publications récentes nous apprennent leur existence dans les testicules, dans l'hypophyse, dans l'utérus, dans le placenta, etc..

C'est l'étude de l'origine des histiocytes qui nous donne la clef de leur universalité dans l'organisme. Il est bien établi actuellement qu'ils dérivent du tissu conjonctif. Ils en sont une dépendance, et bien mieux, ils se confondent avec lui. On ne saurait séparer le tissu réticulo-endothélial du tissu conjonctif sans commettre une grave erreur. Les histiocytes sont des cellules conjonctives modifiées, évoluées, adaptées à de nouvelles missions, et qui

ont acquis certains caractères, latents jusque là grâce à une merveilleuse potentialité qui est l'apanage des cellules restées jeunes.

Le Professeur de Beer, d'Oxford, groupe sous le nom de Poedomorphose tous les changements évolutifs que produit l'incorporation aux stades adultes de caractères jusque là embryonnaires ou infantiles, tandis qu'il réunit sous le nom de gérontomorphose tous ceux qui procèdent de la modification des caractères adultes. La Poedormorphose a ceci de particulier que les formes auxquelles elle donne naissance restent plastiques, aptes à évoluer. Elle respecte le potentiel évolutif, elle ne brise pas l'élan vital, elle laisse une porte ouverte à l'avenir. Elle engendre des types primitifs, relativement indifférenciés, dépourvus d'une rigide spécialisation structurale, dont la cellule conjonctive jeune ou rajeunie est le type le plus parfait. Les formes qui représentent l'avenir sont des formes restées molles, indécises, plastiques, généralisées, à caractères mixtes et sans rigoureuse différenciation, voisins des caractères mixtes. Moins parfaitement, moins strictement adaptées à telle ou telle tâche restreinte et pour ainsi dire technique, elles conservent une plus forte charge de potentiel évolutif. Nous connaissons, en effet, la curieuse propriété de transformation des cellules conjonctives qui s'adaptent avec une facilité extraordinaire aux circonstances les plus diverses. Survienne une résistance, un frottement, une pression, un corps étranger, un germe ou un poison, et nous assisterons à des modifications importantes des cellu-

les mésenchymateuses qui s'organiseront et se transformeront en cellules cartilagineuses, musculaires, osseuses, tendineuses, translucides, macrophagiques, métaboliques, etc., par des processus divers d'atrophie proliférative, de métaplasie, etc. Ces transformations sont indéfiniment réversibles. Le lymphocyte se fixe et devient fibroblaste. Celui-ci devient cellule adipeuse, cellule osseuse, cellule néo-musculaire. L'inflammation lui fait rapidement perdre ses qualités momentanées, abandonner ses parties devenues inutiles, recouvrer un caractère hautement phagocytaire. Metchnikoff avait bien vu des cellules fixes se mobiliser et devenir migratrices, et inversement des cellules mobiles se fixer et devenir des éléments banaux du tissu conjonctif. De même, la macrophagie est un processus très général qui ne saurait être réservé à quelques éléments spéciaux. Toute cellule conjonctive indifférenciée peut être macrophage, la cellule fixe, le fibroblaste en activité encore attaché à la fibre collagène aussi bien que le monocyte libre. La cellule endothéliale encore fixée à la séreuse ou à la paroi vasculaire, les cellules différenciées enflammées subissant l'atrophie proliférative, la fibre musculaire striée, la cellule adipeuse deviennent macrophages. Gougerot insiste bien sur le fait que la macrophagie n'est qu'une fonction cellulaire commune à toutes les cellules indifférenciées mésodermiques, que le mot macrophage ne devrait être qu'un adjectif, une épithète accolée au substantif désignant la cellule, pour spécifier la fonction macrophagique actuelle de tel ou tel élément cel-

lulaire, « le mot macrophage tout court étant un abus de langage ».

Les propriétés physiologiques de l'histiocyte ne sont, en définitive, que celles de la cellule conjonctive indifférenciée, devenues actuelles sous l'influence d'une cause quelconque — présence d'un corps étranger, d'un parasite, d'un microbe, d'un poison, d'un colloïde, etc. — alors qu'elles demeureraient virtuelles en l'absence de cette même cause. Quand le physiologiste injecte un colorant vital dans le péritoine ou dans la veine d'un animal, les particules colloïdales du produit injecté entrent en contact avec des éléments conjonctifs très divers : cellules endothéliales des vaisseaux, cellules des séreuses, etc.. Automatiquement, ces cellules réagissent contre le corps étranger, s'organisent pour la lutte : elles se mobilisent au besoin, sécrètent des agglutinines, englobent le corps étranger. Ces cellules, dont le nombre varie suivant l'intensité de la cause, deviennent visibles du fait qu'elles ont incorporé le colorant. Ce sont les cellules dites réticulo-endothéliales, les histiocytes, qui ne sont en rien différentes des cellules conjonctives banales, sinon par le fait qu'elles ont présenté une activité chromopexique momentanée sous l'influence de l'injection de colorant. C'est ainsi que les chercheurs ont groupé autour de la propriété chromopexique des éléments cellulaires et qu'ils ont pu croire qu'ils étaient en présence d'éléments particuliers, distincts des cellules ordinaires. Les cellules conjonctives indifférenciées, simples éléments de soutien au repos, sont chromopexiques en pré-

sence de colorants, bactériopexiques en présence de germes, cytophagiques en présence de vieilles cellules hors d'usage : elles sécrètent des anticorps en présence de toxines, de poisons végétaux ou animaux. Leur activité physiologique est fonction de la quantité et de la qualité de la cause à combattre. On ne sait d'ailleurs pas tout des diverses activités qu'elles peuvent présenter, et chaque jour on leur découvre une nouvelle fonction métabolique : calcium, fer, soufre, protéiques, hydrates de carbone, alors qu'on est plus averti sur leur rôle dans le cycle des graisses, lipoides et pigments.

Leur tâche remplie, la cause ayant cessé d'agir ou d'être, ces éléments doués de propriétés particulières voient leur dynamisme s'effacer. Ils modifient leur morphologie, et s'évanouissent dans la masse indifférenciée du mésenchyme. D'autres causes pourront alors intervenir et les orienter dans des directions différentes.

Il est cependant des éléments réticulo-endothéliaux qui semblent résister à l'épreuve du temps, qui présentent un caractère de fixité comme la cellule de Kupffer, comme un certain nombre de cellules des organes hématopoiétiques ou du sang : c'est que les causes qui ont présidé à leur apparition sont elles-mêmes permanentes. Les éléments du sang vieillissent très vite, notre organisme est l'objet de continuelles agressions microbiennes. Il faut donc un minimum d'histiocytes pour résorber les vieilles hématies, pour métaboliser l'hémoglobine, pour phagocyter les germes intrus ou sécréter des anticorps. D'où la présence d'éléments

constants, d'où la fixité de certaines cellules histiocytaïres dans le foie, la rate, la moëlle osseuse, le sang ou les vaisseaux. Le tissu conjonctif nous donne un peu l'image d'une nation moderne qui ne possède en temps de paix qu'un minimum de soldats bien encadrés d'éléments très spécialisés qu'on ne peut improviser, afin d'assurer la sécurité intérieure et extérieure, mais qui, dès les premiers signes d'invasion, peut grouper par le jeu de la mobilisation un nombre considérable d'individus qui retourneront au sein du peuple à la fin des hostilités. Le nombre d'hommes mobilisés est proportionnel à l'intensité de l'agression, et le rôle attribué à chaque soldat est adapté étroitement aux moyens employés par l'ennemi. Cette comparaison donne une idée assez exacte des phénomènes observés dans le tissu conjonctif.

Le système réticulo-endothélial n'est donc pas un système au sens de Bichat. C'est un groupement complexe centré autour d'une activité physiologique. Il ne présente pas plus d'unité et de fixité morphologique que fonctionnelle. On conçoit dès lors les difficultés qu'ont dû rencontrer les auteurs qui, aveuglés par une idée de fixité cellulaire, ont voulu définir et délimiter le système, tenté de classer les histiocytes. Aschoff avait déjà recours à la conception « au sens large ». Par la suite, Mollendorf, Bruni, ont élargi le système d'Aschoff. Actuellement, on voit combien sont inutiles ces constructions édifiées sur le sable mouvant. Le SRE en raison de sa nature ne saurait avoir de limites. Il est indéfini. C'est un groupement cellulaire d'ampli-

tude variable avec les circonstances, oscillant entre deux pôles par le mécanisme de la mobilisation et de l'adaptation à la fonction à remplir. Il n'est, en définitive qu'un des aspects du mésenchyme : l'appareil de métabolisme du tissu conjonctif.

Si l'unité du tissu réticulo-endothélial est impossible à réaliser anatomiquement, l'étude de ses éléments cellulaires n'est pourtant pas inutile. En fouillant les divers tissus et organes, nous surprendrons des formes cellulaires diverses, fixes, mobiles, chargées ou non de pigment, de germes, de cellules vieilles, de grains de ségrégation, les unes en pleine activité, d'autres au demi-repos. Nous rencontrerons les formes classiques et les formes plus nombreuses de transition. Cette excursion histologique ne sera pas vaine si nous voulons bien ne pas oublier que la fixité morphologique et fonctionnelle n'est pas le fait des éléments histiocytaires.

ORGANISATION DU MÉSENCHYME.

C'est sur une coupe d'embryon très jeune qu'on prend une notion nette du mésenchyme. Entre les organes en développement, on voit un tissu interstitiel qui, partout, montre le même aspect, étant partout constitué par des éléments dont le cytoplasme, de conformation irrégulière, émet de nombreux prolongements lamelleux, rubanés ou filiformes qui semblent anastomosés les uns avec les autres. Il provient du mésoblaste et prend son

origine principale dans la partie inférieure du somite viscéral, le sclérotome. Les éléments du sclérotome se multiplient et donnent des cellules-filles, qui acquièrent la propriété amiboïde, continuent à se multiplier, envahissent et remplissent peu à peu les espaces compris entre les ébauches embryonnaires, envahissement qui accompagne celui des vaisseaux et l'apparition de la circulation intersticielle et sanguine. Puis le mésenchyme, mettant en jeu ses potentialités multiples, subit des flexions morphologiques nombreuses. Des lignées cellulaires, vouées à des adaptations très diverses, apparaissent : lignée fibroblastique dont dérive la vaste famille des tissus collagènes destinés à la fonction de soutènement, lignée myoblastique dont procède le tissu musculaire lisse, lignée angioblastique et sanguine dont proviennent les éléments endothéliaux du système vasculaire et les éléments du sang. Ces différentes sortes de tissus se constituent grâce à une orientation héréditaire de la substance vivante des cellules mésenchymateuses, et aussi grâce à l'action morphogène des facteurs mécaniques, à laquelle s'ajoutent des facteurs humoraux dont la nature et le mode d'intervention demeurent passablement mystérieux. Ce sont surtout des actions locales qui provoquent la naissance, aux dépens de la même souche mésenchymateuse, de l'un ou de l'autre des tissus qui composent le système conjonctif. Mais les éléments de ces tissus conservent pendant toute leur vie des propriétés communes qui trahissent leur origine et leur constitution identique. La plus caractéristique

est celle qui leur permet de recouvrer, au contraire des cellules des autres tissus qui ont subi des différenciations plus étroites, les potentialités des éléments jeunes, la capacité de se multiplier, de sécréter, d'élaborer des produits de soutien. Mais les potentialités des fibroblastes dépassent largement le cadre de la fonction de soutien. Nous les verrons, dans les conditions normales, subir les flexions morphologiques ou fonctionnelles les plus variées et devenir capables de phagocyter les corps étrangers, de métaboliser les substances organiques ou cristallines les plus diverses, de se diviser et donner des éléments du sang. Nous les verrons aussi, sous l'effet de circonstances anormales, faire retour au type embryonnaire et regagner ses possibilités de différenciation. Nous verrons enfin certaines d'entre elles conserver toute la vie des potentialités multiples que le tissu mésenchymateux originel a reçu en partage, formant dans leur ensemble l'importante famille des cellules réticulo-endothéliales (Bouin).

Chez l'être constitué, chez l'adulte, on se rend mieux compte de l'organisation définitive du tissu conjonctif. On le rencontre dans toutes les parties de l'organisme. Il répond à deux types principaux : le tissu conjonctif modelé et le tissu conjonctif lâche. Le premier se condense en tendons épais, en aponévroses résistantes. Il enveloppe les organes, capsules des viscères, aponévroses d'enveloppe des muscles. Il forme aux vaisseaux, aux nerfs, leur gaine protectrice. Il double et matelasse les épithéliums. Le tissu conjonctif lâche, diffus, rem-

plit les interstices de ses lamelles souples et élastiques. Il comble les vides et facilite les glissements entre les muscles, les tendons, les aponévroses. Il protège les paquets vasculo-nerveux, leur donnant une certaine mobilité. Il permet l'adhérence mobile des téguments sur les plans profonds. Il tapisse les espaces interviscéraux. Ce tissu conjonctif lâche est blanchâtre, mou, gluant. Il se laisse facilement étirer, déchirer, décoller. C'est lui qui forme les espaces décollables ou s'accumulent les collections purulentes et les hématomes. Les mailles ébauchent des logettes, d'où le nom de tissu cellulaire. Ces cellules peuvent devenir des bourses séreuses qui dérivent de la différenciation des mailles du tissu conjonctif par gérontomorphose. Celles-ci sont tapissées par les cellules conjonctives transformées en cellules endothéliales. Quelle que soit la variété d'aspect du tissu conjonctif, quel que soit l'endroit où il siège, sa constitution histologique est faite des mêmes constituants : il s'agit toujours de la cellule conjonctive, mais dont l'aspect varie à l'infini suivant les orientations reçues, suivant le fait qu'elle est au repos ou en activité, qu'elle est fixe ou mobile, points sur lesquels nous ne saurions assez insister. Passons rapidement en revue les principaux aspects de la cellule conjonctive, différenciée ou fœtale, dans le mésenchyme, dans les organes hématopoïétiques, dans le sang.

FIBROBLASTES.

Les fibroblastes de Maximow ont une forme apla-

tie, ramifiée avec des prolongements souvent assez larges et anastomosés, avec un cytoplasme qui renferme une paire de centrioles, un chondriome et un appareil réticulaire. Leur nombre ne varie guère chez l'adulte. Chez les sujets jeunes ils se développent par la multiplication des cellules mésenchymateuses et par la transformation de petites cellules rondes lymphocytiformes qui proviennent sans doute du milieu intérieur circulant et qui font irruption dans la trame conjonctive en traversant l'endothélium vasculaire. Ces éléments présentent d'abord d'intenses propriétés sécrétoires, puis les perdent peu à peu avec l'âge, semblant endormies, menant une vie au ralenti. Ce sont les fibroblastes au repos : ils sont les plus nombreux dans les tissus normaux. Ils sont peu visibles. Ce que l'on peut en voir entre les grosses fibres collagènes se réduit au noyau, ovalaire, clair, à chromatine peu abondante, finement réticulé, contenant un à deux nucléoles, entouré d'un mince fuseau protoplasmique (d'où le nom de cellules fusiformes) incolore, fait de hyaloplasma. Les prolongements et les anastomoses sont incolores et si minces que l'œil ne les distingue pas. La substance différenciée élaborée fibrillaire l'emporte sur la substance indifférenciée élaborante. Les fibres sont grosses, serrées. Le fibroblaste au repos est arrivé au maximum de différenciation.

Mais qu'une cause d'irritation survienne : aussitôt, les fibroblastes différenciés se réveillent, retrouvent les caractères de jeunesse, récupèrent les propriétés rhagiocrines et phagocytaires, et

deviennent d'énergiques agents de défense. Nous avons alors l'aspect du fibroblaste en activité, tout à fait exceptionnel à l'état normal, sauf dans le réticulum du tissu lymphoïde et dans les circonstances particulières de l'inflammation. Ces formes sont nettement visibles parce qu'elles ne sont que partiellement différenciées. Il reste une large masse protoplasmique granuleuse et spongieuse, faite de spongioplasma basophile, avec un noyau ovoïde, clair, riche en chromatine avec tendance à la lobulation, ce qui est un signe d'activité pour Dominici. Sur un ou deux de ses bords le protoplasma contient une fine fibre collagène qu'il a élaborée et qui va traverser de la même façon les cellules conjonctives voisines. Les anastomoses entre les cellules sont plus ou moins visibles et suivent d'ordinaire ces fibrilles collagènes. La substance indifférenciée l'emporte donc sur la substance différenciée. Les fibres collagènes sont fines, le protoplasma est large. La différenciation est incomplète, peu avancée, et la cellule restée très active peut, à l'occasion, jouer en même temps le rôle de macrophage et présenter toutes les caractéristiques reconnues à la cellule réticulo-endothéliale. Entre ces deux types de fibroblastes au repos et en pleine activité existent tous les intermédiaires.

CELLULES ACCESSOIRES.

On trouve également une série de cellules irrégulièrement distribuées, passablement inconstan-

tes qui dérivent des formes en activité et que l'on a groupées sous le nom impropre de cellules accessoires : ce sont les cellules migratrices nées sur place par différenciation des éléments fixes. Ce sont des cellules plasmatiques, ou plasmocytes, à cytoplasme basophile avec noyau à chromatine croûteuse, assez nombreuses dans la trame interstitielle des organes glandulaires et dans le chorion de certaines muqueuses. Ce sont encore les cellules d'Ehrlich, mastocytes ou labrocytes, qui sont plus ou moins abondantes suivant les espèces, amassées le long des vaisseaux, caractérisées par un cytoplasme bourré de granulations basophiles et métachromatiques bien nettes, à noyau petit et pauvre en suc, et qui restent des éléments à signification fonctionnelle assez énigmatique. Ehrlich, Cajal, Calleja en font des cellules errantes douées de propriétés trophiques. Chez les batraciens ces éléments sont très irréguliers, très arborisés avec des extrémités qui souvent paraissent fragmentées (clasmatose). Ce sont encore les polyblastos de Maximow, les cellules lymphoïdes, abondantes dans le tissu conjonctif enflammé, qui correspondent d'après Jolly aux macrophages de Metchnikoff, et qui proviendraient, suivant les auteurs, ou des lymphocytes ayant fait irruption en milieu conjonctif, ou des cellules endothéliales des vaisseaux. En 1890, Ranvier donne le nom de clasmatocytes à des cellules conjonctives observées dans l'épaisseur du mésentère, de forme et de taille variées, à prolongements multiples, présentant dans leur voisinage des granulations analo-

gues à celles qu'elles renferment dans leur cytoplasme, véritable sécrétion par effritement. C'est surtout chez les batraciens urodèles que les clasmatoctes se montrent les mieux caractérisés : ce sont des cellules énormes, puisque leur taille peut dépasser un millimètre de diamètre. Ces cellules fusiformes ou arborisées ont un noyau clair, massif, allongé, irrégulier. Elles portent des prolongements simples ou ramifiés qui ne présentent jamais d'anastomoses. Ces prolongements un peu sinueux sont moniliformes. Les parties renflées sont variables de taille et de forme. Elles sont chargées de fines granulations arrondies. Les parties minces peuvent disparaître en abandonnant dans le tissu conjonctif des îlots de granulations. Ranvier fait dériver les clasmatoctes des leucocytes. Ce seraient des globules blancs immobilisés capables d'élaborer des substances de réserve de nature albuminoïde. Les formes de passage entre les leucocytes et les clasmatoctes, l'apparition de ces dernières cellules in vitro dans la lymphe péritonéale de la grenouille portée une heure à la température de 25°, la transformation inverse que provoque l'inflammation expérimentale du péritoine sont les arguments qu'a fait valoir Ranvier pour légitimer son hypothèse. Nous savons actuellement que les leucocytes peuvent se transformer en clasmatoctes, mais aussi que toutes les cellules conjonctives peuvent en faire autant. Le clasmatoctes n'est d'ailleurs pas une cellule spéciale : en effet, la clasmatose est la propriété que possèdent la plupart, sinon toutes les cellules indifférenciées,

de détacher de leurs bords des particules protoplasmiques. De même que la macrophagie, la clasmatose est une fonction cellulaire générale et non une entité cellulaire. Le clasmatocyte est une cellule de n'importe quelle origine en état de clasmatose et qui, plus tard, évoluera dans des sens variables. Parmi les clasmatocytes, il faudrait ranger non seulement les cellules mésodermiques ramifiées appelées « clasmatocytes de Ranvier », les cellules « clasmatocytiformes » de Renault et Dubreuil, les Mastzellen, mais encore les grands et moyens mononucléaires du sang et de la lymphe, les labrocytes, les cellules mésenchymateuses indifférenciées, les grands plasmodes indifférenciés, nombre de cellules pathologiques, les plasmocytes, etc.. Tous peuvent être clasmatocytes. Il n'y a pas un, mais des clasmatocytes. Il est plus exact de dire cellule de Ranvier en clasmatose, moyen mononucléaire en clasmatose, etc., de même qu'on doit dire grand mononucléaire en macrophagie, cellule vacuolaire en macrophagie (Gougerot). Il est toutefois des cellules qui sont plus souvent en clasmatose que les autres cellules du mésenchyme : c'est le cas de la cellule souche des globulins, de la cellule de Ranvier, de certaines cellules péritonéales. Sauf dans le cas de la cellule qui fabrique les globulins, nous ne savons pas ce que signifie la clasmatose. Peut-être est-ce un mode de reproduction encore mal connu, ou un phénomène de rajeunissement, de retour à une forme plus simple, les particules détachées de la cellule représentant des fragments protoplasmiques différenciés devenus inutiles.

CELLULES ADIPEUSES.

Parmi les éléments conjonctifs, il en est encore de très intéressants, qui présentent des activités métaboliques et phagocytaires : nous voulons parler des cellules graisseuses et des ostéoclastes. Les cellules fibroblastiques subissent souvent une surcharge graisseuse, et deviennent des cellules adipeuses isolées ou rassemblées en amas considérables formant un panicule adipeux, plus ou moins important suivant les conditions. La cellule conjonctive accumule la graisse par fixation intraprotoplasmique. Les corpuscules de graisse qui circulent dans le sang, les hémococonies, sont happés et fixés par la cellule. Ces corpuscules sont particulièrement abondants dans le sang au moment de la digestion, après un repas riche en graisses. Mais la graisse peut se trouver dans les humeurs sous forme dissoute, non colloïdale, et ce n'est plus un phénomène de phagocytose qui intervient, mais d'équilibre physique autour d'une membrane protoplasmique. Les cellules graisseuses sont les agents régulateurs de la lipémie, dont le coefficient oscille autour d'un seuil variable suivant les circonstances et les individus. Le nombre des cellules conjonctives qui fixent la graisse est fonction du nombre des hémococonies et du taux de graisse dissoute dans le sang ou la lymphe. Il est également sous la dépendance de facteurs neuro-endocriniens mal connus. Pendant l'amaigrissement, quand l'organisme fait appel à ses réserves, ou plus exactement quand le taux des graisses en circula-

tion diminue, la mise en liberté de la graisse emmagasinée se réalise par la diminution du nombre ou du volume des vacuoles graisseuses incluses dans le protoplasma. La graisse est restituée soit en nature, sans la moindre modification, soit disloquée chimiquement : il y a mise en liberté d'acides gras et de glycérine, dislocation due à l'action de ferments lipolytiques. La vésicule graisseuse se fragmente alors en sphérules qui finissent par disparaître, et la cellule adipeuse redevient une cellule mésenchymateuse banale. La graisse emmagasinée dans le protoplasma peut avoir subi des modifications chimiques qui la rendent plus directement « assimilable ». Ces faits, constatés par des variations des affinités tinctoriales, nous montrent que la cellule graisseuse est capable d'activités métaboliques.

LES CELLULES DE L'OSTÉOGÉNÈSE.

Dans le vaste processus de l'ostéogénèse, nous voyons surgir du sein du tissu conjonctif des éléments qui, se chargeant de calcium, serviront à édifier l'os : ce sont les cellules osseuses. Nous en voyons d'autres qui se livrent à un travail inverse de destruction ; ce sont les ostéoclastes, cellules géantes multinuclées qui, par phagocytose et libération de ferments résorbent certaines parties de l'os nouvellement formé, creusant des cheminements dans le massif osseux, des lacunes, des galeries, qui serviront en définitive à l'allègement de

la charpente. C'est de l'équilibre fonctionnel entre ces deux séries de cellules ostéoblastiques et ostéoclasiques que résulte l'édification de l'os. Il est d'ailleurs curieux de constater que ces deux types de cellules à propriétés antagonistes sont issues du même type primitif, donc interchangeable à l'origine. Elles doivent leurs divergences fonctionnelles à des orientations différentes. Elles sont cependant capables de revenir au même type primitif, leur mission terminée. La notion d'équivalence et d'adaptation fonctionnelle domine toute l'étude du tissu conjonctif : elle est non seulement vérifiée *in vivo*, mais également *in vitro*, dans des cultures de tissus (Fisher, 1927).

LES RELATIONS ENTRE LE TISSU

CONJONCTIF ET LE TISSU.

L'hématologie moderne tend de plus en plus à montrer que les relations qui existent entre le tissu conjonctif et le sang aux premiers stades de la vie se conservent chez l'adulte, et que ce tissu participe toujours au processus d'hématopoïèse.

Chez l'embryon, le parenchyme hématopoïétique est diffus dans l'organisme. Il se confond avec le mésenchyme dont il n'est que l'émanation directe : dans le feuillet mésenchymateux qui vient d'apparaître (du huitième ou onzième jour chez le lapin), on voit certaines cellules conjonctives embryonnaires subir une orientation hémovasculaire. Des amas de ces cellules forment rapidement

des bourgeons pleins. Ce sont les îlots de Wolff et Pander bien connus. Ces bourgeons se creusent en ébauches de capillaires par aplatissement en endothélium des cellules périphériques, et dans leur lumière, au milieu du plasma, des cellules deviennent libres. Ces cellules libres ont donc une parenté d'origine intime avec les cellules endothéliales des premiers capillaires. Ce parenchyme hématopoïétique n'est pas spécialisé et chacune de ses parties est susceptible d'élaborer toutes les variétés de cellules sanguines. Plus tard, à partir du troisième mois, une division du travail s'effectue, qui attribue à quelques organes la fonction d'élaborer les diverses espèces hémoleucocytaires. On arrive progressivement au stade adulte, où les hématies et les polynucléaires sont fabriqués par la moelle osseuse, les mononucléaires par les organes lymphoïdes.

Mais on assiste dans certaines maladies à des retours à l'état embryonnaire : les agressions morbides frappent les organes hématopoïétiques adultes, les paralysent, les nécrosent. Leur réaction de défense consiste en une régénération hâtive qui aboutit à faire réapparaître chez l'adulte les formations embryonnaires. Dans certains cas extrêmes, on retrouve dans le mésenchyme des îlots sanguiformateurs, ce qui prouve que les relations entre le tissu conjonctif et la formation du sang ne sont jamais rompues.

Une analyse un peu fouillée des organes spécialisés chez l'adulte dans la formation des cellules sanguines, nous montre encore leur nature con-

jonctive, et la forte potentialité de leurs éléments constitutants.

GÉNÉRALITÉS SUR LES ORGANES

HÉMATOPOIÉTIQUES.

Chez l'adulte, disions-nous, certains organes sont préposés aux multiplications et transformations cellulaires incessantes qui assurent la régénération sanguine et composent dans leur ensemble la grande famille des organes hématopoiétiques. La nature et l'aspect des cellules qui s'y forment varie avec le rôle spécial que chacun de ces organes joue dans la genèse des éléments figurés. Mais tous sont construits sur un même plan général au point qu'il peut être difficile parfois de différencier un fragment de rate d'un fragment de ganglion à un premier examen. On trouve essentiellement : 1) une charpente constituée par un réseau de soutien de plus en plus délicat à mesure qu'on passe de la périphérie à la profondeur du parenchyme, de la capsule externe, des septas aux travées, au réseau, aux mailles des sinus supportant les éléments matriciels ; 2) des éléments inclus constituant le parenchyme proprement dit, comprenant toute la gamme des cellules sanguines depuis la cellule mère jusqu'aux éléments entièrement constitués.

Nous avons intérêt à étudier séparément ces divers constituants des organes hématopoiétiques, bien qu'il y ait continuité génétique entre eux, pour bien montrer leurs diverses propriétés et leur nature conjonctive réticulo-endothéliale.

LES ÉLÉMENTS DE SOUTIEN.

Les éléments de soutien des organes hématopoïétiques ont un rôle statique connu depuis longtemps. Ils constituent la charpente dans les interstices de laquelle sont logés les éléments générateurs des organes sanguiformateurs, le parenchyme. Mais ils ont également un rôle dynamique extrêmement important sur lequel nous tenons à insister.

Leur constitution est identique, à quelques détails près, dans toutes les organes hématopoïétiques : plages lymphoïdes, plaques de Payer, ganglions lymphatiques, rate, moëlle osseuse, thymus, etc., etc.. Le système de soutènement est, en général, représenté par un réseau délicat qui s'appuie sur une solide charpente émanée de la capsule. Il est tantôt serré, tantôt lâche. C'est souvent une tramule de fibrilles enchevêtrées et anastomosées, de nature collagène ou pré-collagène, avec quelques fines et rares fibrilles élastiques, accompagnées de cellules conjonctives de formes diverses, également ramifiées et anastomosées. Dans les sinus des ganglions lymphatiques, c'est un réseau très lâche, agencé en mailles larges, constitué de fibres conjonctives tendues et réunies en une sorte de filet irrégulier, continues avec celles du réseau parenchymateux et avec celles des travées de soutènement. Des cellules satellites à branches ramifiées et anastomotiques s'observent à leur surface, ou en demeurent indépendantes, étant capables de former à elles seules une partie de la formation cloisonnante. La disposition est sensiblement la même

dans la rate, la moëlle osseuse. Le fait à retenir est la présence au sein de cette charpente de cellules dont les fibres et fibrilles dépendent de cellules réticulaires qui sont des fibroblastes très peu différenciés. Ce sont des éléments jeunes, riches en potentiels, disent Ferrata et Lambin, pouvant évoluer dans des directions multiples sous l'influence de causes normales ou pathologiques, comme l'a bien vu R. Erdmann. En les étudiant bien, on constate en effet que ces cellules réticulaires peuvent présenter des activités très diverses : dans les infections et parasitoses, dans le Kala-Azar par exemple, on voit ces cellules réticulaires se charger de parasites ou de germes, de débris de l'hémolyse, de fragments de globules rouges. Goldmann, au cours de ses expériences de coloration vitale, constate que ces cellules de soutien se chargent de corpuscules colorants. Dans la moëlle osseuse, ce sont elles surtout qui se chargent de graisses et dans certaines maladies dûes à un trouble du métabolisme des lipides, on les voit se transformer en véritables cellules de Gaucher. Au cours des hypercholestérimies, il n'est pas rare de les trouver bourrées de cristaux de cholestérine et d'éthers de cette substance, et au décours des inflammations, on les voit phagocyter les cellules mortes, les hématies, les lymphocytes, en surnombre. On pense enfin que ce sont ces cellules réticulaires des organes hématopoiétiques qui sécrètent les substances fermentaires telles que la lymphogangline de Marfori, la lipase, les protéases, les anticorps, etc.. Mais l'activité des cellules réticu-

lares ne s'exerce pas seulement dans le sens de la macrophagie, de la sécrétion des ferments, de la pexie des graisses et lipoïdes. On leur reconnaît actuellement un rôle hématopoiétique certain : elles engendrent d'une part les cellules génératrices des diverses lignées hémoleucocytaires (Ferrata, Jolly), et, d'autre part, les monocytes par simple libération.

Les cellules du réseau des organes hématopoiétiques sont donc non seulement des agents de soutien du parenchyme, mais aussi des éléments doués de vigoureuses propriétés réticulo-endothéliales qui entrent dans le cadre de notre étude.

LE PARENCHYME HEMATOPOIÉTIQUE.

Dans les mailles du réseau de soutènement des organes sanguiformateurs, on trouve un véritable fouillis cellulaire, dans lequel on reconnaît des éléments fixes et des éléments mobiles, des éléments autochtones et des éléments venus d'ailleurs par voie sanguine ou lymphatique, des cellules génératrices, des cellules filles immatures ou complètement évoluées. Leur nature varie avec l'organe considéré : dans les organes lymphoïdes, on y trouve des cellules génératrices, puis des prolymphocytes, des lymphocytes. Dans la moëlle osseuse, à partir des cellules mères, on trouve la lignée rouge et la lignée aboutissant au polynucléaire. On y rencontre en outre des monocytes, des mégacaryocytes, des cellules plasmatiques, etc.. Ce sont

les cellules génératrices qui doivent le plus attirer notre attention. Leur origine ne semble plus faire de doute actuellement : elles proviennent directement des cellules réticulaires. Elles se divisent dans un sens déterminé, toujours le même chez l'adulte : lymphoïde ou myéloïde. Ehrlich y voyait les bases du dualisme leucocytaire. Ses conclusions étaient hâtives en réalité et non conforme aux faits. En effet, on a reconnu depuis que ces cellules-mères, qui donnent par recoupements des lignées lymphoïde ou myéloïde suivant le cas, sont susceptibles d'évoluer dans d'autres sens. Elles sont en réalité polyvalentes, et la pathologie le prouve bien. C'est ainsi que l'on voit dans certaines maladies dites du sang des lymphocytes apparaître dans la moëlle osseuse, des hématies et des polynucléaires dans les organes lymphoïdes. Ce fait est également constaté dans certaines parasitoses comme le Kala-Azar. Ces faits sont bien connus et nous n'y insistons pas. Ils nous prouvent simplement que les cellules mères ne sont pas soumises à un déterminisme étroit et qu'elles sont susceptibles d'évoluer dans d'autres directions que celles qu'elles suivent généralement. Dans le Kala-Azar, on voit également ces cellules-mères devenir hautement macrophagiques, se bourrer de parasites et cesser de fabriquer des cellules sanguines. Ainsi s'explique l'hypoplasie médullaire du Kala-Azar. Il y a un balancement entre la propriété macrophagique et la fonction hématopoïétique. Les expériences de coloration vitale montrent en outre que ces cellules-mères peuvent être très chromophiles dans certaines cir-

constances. Toutes ces propriétés nous font penser que les cellules matricielles des organes hématopoiétiques sont des cellules conjonctives réticulo-endothéliales plus particulièrement spécialisées dans la fabrication d'éléments figurés du sang, mais pouvant rapidement faire retour à l'état embryonnaire. Les cellules sanguines qui en proviennent présentent elles-mêmes des propriétés qui rappellent celles des tissus matriciels : macrophagie, sécrétion de ferments et d'anticorps, neutralisation des poisons, etc.. Le globule rouge qui est une des cellules les plus étroitement adaptées à la mission à remplir, est lui-même capable de fixer des poisons et des les neutraliser jusqu'à un certain point.

La théorie uniciste découle de cette étude des organes hématopoiétiques, et trouve sa confirmation dans la mise en évidence de leur nature réticulo-endothéliale. Tout en constatant qu'il est vrai que chez l'adulte normal il y ait une spécialisation de chacune des lignées sanguines, Pappenheim, Dominici, Aubertin et bien d'autres, n'admettent pas que cette spécialisation soit originelle. Les cellules souches embryonnaires et fœtales sont d'abord indifférenciées. Ce sont, avant tout, des cellules mésenchymateuses à gros potentiel, susceptibles d'évoluer dans des directions diverses. C'est ainsi qu'on peut d'expliquer, par un retour à l'état embryonnaire, l'élaboration indistincte des deux séries leucocytaires par un même groupe de cellules souches au cours de certains états pathologiques, la fixation des colorants vitaux, la macrophagie. Quand on voit apparaître des lymphocytes

dans la moëlle osseuse au cours des leucémies lymphoïdes, il ne s'agit donc pas de métastase anatomique, mais bien de dynamisation d'éléments restés jeunes, de réveils de potentialités accessoires de la cellule mésenchymateuse. Ce processus est très général, et se constate non seulement au cours des leucémies, mais aussi au cours des anémies pernicieuses graves, après des hémorragies répétées : l'organisme, appauvri en éléments sanguins, fait appel à toutes ses forces sanguiformatives. La genèse normale devenant insuffisante, la régénération met en œuvre des processus atypiques (Ferrata, Nøgeli, Lambin, etc.).

Les relations entre le tissu conjonctif et le sang sont donc étroites. Evidentes chez l'embryon et au cours de certaines maladies, elles ne le sont pas moins chez l'adulte normal, les organes hématopoïétiques n'étant en définitive que des amas de cellules conjonctives n'ayant rien perdu de leurs caractères originels malgré une spécialisation qui peut sembler exclure toute autre propriété.

LES MONOCYTES.

Si toutes les cellules sanguines, en raison de la nature de leurs cellules-mères, de leurs aptitudes à la phagocytose, à la sécrétion de ferments et d'anticorps et de leur participation dans certains métabolismes, sont de droit des cellules réticulo-endothéliales, il ne faut pas oublier qu'elles ont le plus souvent acquis une individualité qui leur est pro-

pre, et qui les sépare nettement du groupe cellulaire que nous étudions. D'autre part, leur description est banale. Aussi, nous n'aborderons ici que les cellules sanguines les plus strictement histiocytaires, les monocytes.

Ce sont les éléments les plus volumineux du sang circulant. Selon Nœgeli, ils atteignent un diamètre de 15 à 20 μ , mais leur nombre est restreint dans les conditions normales : de 4 à 8 % du nombre total des leucocytes. Ils ont un noyau rond, ou ovalaire dans les formes très jeunes, réniforme avec une tendance à la lobulation dans les formes âgées, actives, avec chromatine peu colorable, poussiéreuse, à réseau ténu, sans nucléoles distincts, qui s'épaissit en blocs inégaux dans les cellules sénescents. Ce sont ces dernières qui correspondent aux formes dites de transition d'Ehrlich : leur cytoplasma, moins basophile que celui des lymphocytes, contient des granulations menues, quelquefois assez volumineuses, qui remplissent tout le corps cellulaire et qui présentent vis-à-vis des colorants une affinité analogue à celle des grains neutrophiles des leucocytes polynucléaires. Ils retiennent avec intensité les colorants vitaux. Le cytoplasma des formes jeunes émet des pseudopodes, mais leur amiboïsme n'est pas très accusé. Ils sont non seulement caractérisés par la structure granuleuse de leur cytoplasma, mais aussi par leur mode réactionnel au cours de certains processus morbides, car il existe des monocytoses aiguës, et des leucémies à monocytes, toutes raisons concordantes qui établissent l'origine histiocytaire autochtone déjà affirmée par Schilling en 1912.

On sait actuellement que les monocytes possèdent une très mince membrane ondulante qui les rapproche à ce point de vue des spirochètes ou des amibocytes des invertébrés (Fauré-Fremiet) et qui leur confère leur mobilité. Ce n'est qu'un pseudopode étalé : il est impossible de ne pas songer aux prolongements pseudopodiques des cellules fixes de l'endothélium ou du réticulum, et de ne pas voir dans les deux images une nouvelle preuve de l'origine réticulo-endothéliale des monocytes (Merklen). Carrel, utilisant la microcinématographie, a vu dans les monocytes normaux de la poule, dans les monocytes géants provenant des cultures du sang, dans les macrophages du tissu conjonctif adulte, dans ceux du ganglion lymphatique du cobaye, ces expansions avec leurs plis saillants entrecoupés de festons. Il a vu la membrane se glisser sur les éléments à phagocyter et les envelopper peu à peu. Il a pu opposer les membranes ondulantes et les mouvements des monocytes aux mouvements amiboïdes des polynucléaires, tandis que les lymphocytes « rampent comme de petits vers ». La membrane ondulante des monocytes explique que Fauré-Fremiet leur ait reconnu une grande facilité d'adhésion, une propension à un étalage rapide sur les surfaces, eux-mêmes se déformant peu et lentement dans leurs déplacements.

La genèse des monocytes a donné lieu à de nombreuses controverses au début. Des auteurs tels que Weidenrich, Downey, Maximow ont pensé qu'ils proviennent de la lignée lymphocytaire. Maximow admettait d'ailleurs une origine mixte, lymphocy-

taire et réticulo-endothéliale. Les auteurs modernes, Schilling, Kiyono, Mori, Sakai, etc., sont beaucoup plus affirmatifs. Pour eux, il est hors de doute que le monocyte ait une origine réticulo-endothéliale exclusive. Tant que les monocytes ne se différenciaient des autres lymphocytes que par les granulations azur de Michaelis et Wolff, il était impossible de rien avancer sur leur origine. La question fut tranchée le jour où Kiyono reconnut les propriétés chromophiles et pexiques de ces éléments. Ici encore, les progrès ont suivi la coloration vitale de Ribbert : par ce procédé, on a pu reconnaître au monocyte son origine et sa nature réticulo-endothéliale, et l'inclure dans le système d'Aschoff. Les monocytes ont pour origine la plus fréquente l'endothélio-réticulum des organes hématopoiétiques, dont les éléments que nous avons détaillés jouissent d'une forte plasticité, leur permettant de s'hypertrophier et de bourgeonner : ils engendrent de la sorte les histiocytes mobiles. Ceux-ci, par leur origine et leurs caractères évolutifs acquièrent une autonomie propre au milieu ambiant. Successivement appelés histiomonocytes, histiocytes, monocytes, ils répondent aux mononucléaires granuleux déjà décrits par Michaelis et Wolff. Ce sont les granulations qui prennent la coloration vitale. Mais elle ne s'observent pas facilement dans toutes les cellules, et parmi celles-ci, il en est qui, sans être granuleuses, n'en sont pas moins des monocytes.

Divers constituants du système peuvent donner naissance aux monocytes du sang. On admet le

plus généralement que le rôle le plus important est dévolu à l'endothélium réticulaire des sinus lymphatiques des ganglions (Jolly) ou des sinus veineux de la rate, à l'endothélium des capillaires du foie ou de la moëlle osseuse. Les histiocytes du tissu conjonctif représentent aussi une source de monocytes, et l'on sait que ces histiocytes ou polyblastes proviennent essentiellement des éléments les plus simples, les moins différenciés du tissu conjonctif. Les endothéliums ordinaires peuvent également engendrer des monocytes. Verne a constaté ce fait sur les vaisseaux sanguins des ganglions lymphatiques qui présentaient une vive réaction au voisinage d'une tumeur cancéreuse. Mallory pense même à cette seule origine. « Les monocytes, disent Merklen et Wolff, proviendraient non du système réticulo-endothélial, mais du seul tissu endothélial, pouvant naître partout où existe ce dernier. » Tout en n'étant qu'une simple indication, un fait est certain, c'est que les monocytes se libèrent facilement de leur attitude d'éléments fixes pour s'engager dans le torrent circulatoire. L'irritation des endothéliums, causée par diverses actions expérimentales, provoque une exagération de leur fonctionnement, une rétraction de leurs expansions protoplasmiques et une desquamation abondante, qui les libère de leur support fibrillaire réticulé et les livre à la circulation. Ils s'arrêtent en grand nombre dans les capillaires des poumons. Wenslaw l'a vu avec netteté au cours d'expériences sur des grenouilles injectées de bleu trypan dont il surveillait la circulation pulmonaire. Les histiocytes remplis

de grains bleus, issus sans doute des cellules de Kupffer, passaient à chaque instant sous les yeux de l'auteur et s'immobilisaient dans les capillaires de l'organe. Une telle histiocytose ne se produit probablement pas à l'état physiologique. Il est plus vraisemblable qu'ils prolifèrent sur place et forment des éléments qui entrent en circulation, devenant des monocytes en subissant en même temps une atténuation de certaines de leurs propriétés, comme le pouvoir d'absorber les colorants vitaux. Pour Jolly, la genèse des monocytes se réalise surtout dans « les chemins de la lymphe ». Le résultat intéressant fourni par la découverte de ce processus au point de vue morphologie générale est que les monocytes sont issus par transformation directe des histiocytes, par conséquent des cellules qui possèdent encore tous les attributs des éléments conjonctifs : ils représentent « le trait d'union entre le tissu conjonctif et le sang » (Maximow). De toutes les cellules sanguines, ils sont celles qui sont le plus près du tissu conjonctif.

Gounelle a reproduit expérimentalement la genèse des monocytes chez le lapin au moyen d'injections de colorant, expériences rappelant celles de Wenslaw chez la grenouille. Il a vu les cellules chromophiles fixer les grains de colorant, puis entrer en prolifération intense. Il a vu simultanément des décharges de monocytes colorés ou non dans le sang. Les cellules réticulo-endothéliales desquamaient, se mobilisaient, se transformaient en monocytes typiques, ce qui confirme expérimentalement la fonction leucopoiétique du système. On

doit retenir que le rôle du tissu conjonctif s'élargit au point de vue physio-pathologique : par ses territoires réticulo-endothéliaux, il engendre des histiocytes qui se transforment en monocytes, par libération dans le sang. Comme le monocyte traverse bien moins d'étapes intermédiaires pour prendre sa forme définitive que les autres leucocytes, on peut dire qu'il est beaucoup plus près du tissu conjonctif. Mais inversement, il peut plus facilement que les autres éléments du sang faire retour à la cellule conjonctive. La diapédèse des monocytes au travers des vaisseaux, en particulier dans les tissus enflammés, provoque la transformation de ces éléments en polyblastes volumineux, rhagiocrines, capables d'absorber les colorants colloïdaux, puis l'immobilisation définitive avec perte des propriétés actives, et l'évanouissement au sein des fibroblastes du tissu conjonctif. Leur mission terminée, les monocytes sont rentrés dans le rang. Carrel, Ebeling, puis Fisher ont constaté un cycle analogue dans des cultures de tissus conjonctifs d'oiseaux.

La pathologie a fourni un certain nombre d'arguments sérieux sur l'origine autochtone des monocytes et sur le rôle qu'ils peuvent jouer dans la lutte de l'organisme contre l'agent envahisseur. Elle a mis en évidence l'existence de leucémies à monocytes, dont la première observation remonte à 1913 (Reshad et Schilling), et qui ont fait l'objet d'études spéciales de Merklen et Wolff. Par ailleurs, elle montre des monocytoses très nettes, évoluant pour leur propre compte, sans réaction myéloïde

ou lymphoïde dans certains cas, comme dans ces curieuses affections que sont les angines à monocytes. Merklen et Wolff ont distingué au cours des états aigus deux types de monocytoses cliniquement et anatomiquement superposables : la monocytose endothéliale, dont l'endocardite maligne à évolution lente est le modèle, caractérisée par l'atteinte des zones endothéliales, d'où une symptomatologie vasculaire, avec fragilité des vaisseaux, poussées d'endothélices et de purpura, et la monocytose réticulaire dont la fièvre typhoïde est un exemple, avec atteinte plus marquée des réticulums, d'où splénomégalie, turgescence des plaques de Payer, etc.. Du reste, parmi les maladies infectieuses la monocytose accompagne surtout celles qui confèrent une immunité réelle : coqueluche, varicelle, variole, oreillons, etc., et l'on s'explique la fièvre typhoïde par une réaction prédominante sinon exclusive du système réticulo-endothélial, conformément aux idées émises par Mallory en 1899. De plus, la monocytose apparaît dès le début de la convalescence dans un grand nombre de maladies, consécutivement à la réaction myéloïde de la première heure et en même temps que l'éosinophilie, témoignant de la victoire de l'organisme sur l'agresseur. La monocytose est aussi constatée dans bon nombre d'infections chroniques spécifiques : paludisme où elle trouve sa représentation la plus nette particulièrement dans les accès pernicioeux, tuberculose, fièvres récurrentes, syphilis, dysenterie bacillaire, leishmanioses viscérales, trypanosomases, etc.. Les monocytes apparais-

sent également dans les réactions locales d'infections, participant à la lutte au contact même des germes. La tuberculose en donne l'exemple le plus typique : à côté des cellules épithélioïdes et des cellules géantes qui phagocytent les bacilles, apparaissent des cellules mobiles présentant tous les caractères des monocytes, et la monocytose sanguine signalée par Gottlieb, est le reflet de ce processus local. Les lépromes sont également de véritables granulomes histiocytaires. Il faut ajouter à cette liste de maladies où la monocytose apparaît les angines à monocytes, les syndromes agranulocytaires, les affections rhumatismales, les formations granuleuses de cicatrisation des plaies, etc..

Nous devons retenir de cet exposé que les monocytes sont les leucocytes les plus près situés du tissu conjonctif. Ils en dérivent directement avec un minimum de stades intermédiaires, et y retournent avec la même facilité. Il semble que tous les territoires conjonctifs soient également aptes à les produire. Ils apparaissent dans la plupart des réactions de l'organisme contre les agents envahisseurs, et dans certaines affections, ils deviennent prépondérants. Dans certains cas, enfin, l'organisme débordé, n'ayant pas le temps de libérer de vrais monocytes, met en circulation des cellules pré-monocytaires encore plus rapprochées de la cellule conjonctive indifférenciée. Ce phénomène a souvent été signalé au cours du paludisme grave (Mulligan).

LES HISTIOCYTES DU FOIE ET DES

VAISSEAUX.

En 1876, Kupffer a signalé dans le foie des mammifères des cellules granuleuses sensiblement plus petites que les cellules hépatiques, et qui se trouvent au contact des capillaires portes. Ces cellules polymorphes, fusiformes, polygonales, triangulaires, étoilées le plus souvent, ont la propriété de se colorer en rouge par le chlorure d'or. Dans certaines circonstances, empoisonnement par les sels de plomb, par les toxines microbiennes ou après un repas riche en graisse, elles se chargent de granulations graisseuses et deviennent très apparentes au contact des réactifs à base d'acide osmique. Enfin, au cours des maladies où il y a libération de pigment d'origine sanguine, au cours de certaines infections ou parasitoses comme le Kala-Azar, après injection de colorants vitaux, on voit ces cellules étoilées fortement chargées de granulations pigmentaires, de parasites, ou de particules colorantes. Elles sont fortement chromophiles.

Les relations que les cellules de Kupffer affectent avec les capillaires sanguins ne sont pas vues de la même façon par tous les auteurs. Considérées au début comme des cellules nerveuses, elles furent rapprochées des cellules plasmatiques par Waldeyer et désignées sous le nom de cellules péri-vasculaires hépatiques. Puis Ehrlich, après traitement par le bleu d'aniline, les vit se comporter comme les Mastzellen, dont elles ne seraient que

des variétés en raison de leurs affinités tinctoriales. Cependant Ponfick et Asch, frappés par leur situation en bordure sur les capillaires sanguins et de leur absence contre la lumière des artérioles et des veinules, affirmaient leur nature endothéliale. Le mémoire de Kupffer en 1899 est venu démontrer que les cellules étoilées du foie ne sont que des cellules endothéliales des capillaires portes. Les recherches de Nathan (1908), de Gilbert et Jomier (1908), de Schilling (1909) ont confirmé les conclusions de Kupffer. Nathan, en particulier, a suivi le développement des cellules étoilées, et les considère comme des auxiliaires précieux et dévoués des cellules hépatiques. C'est ainsi qu'au cours des blocages par le rouge congo on voit un échange s'établir, quand la cellule de Kupffer est bourrée de colorant, avec la cellule hépatique qui élimine bientôt le rouge par la bile. Il en est de même pour les microbes : la cellule de Kupffer les fixe, comme l'avait constaté Werigo, et la cellule hépatique les élimine par les voies biliaires. C'est encore ainsi que l'on voit, au cours des surcharges pigmentaires prolongées, au cours du paludisme par exemple, la dégénérescence débiter par la cellule étoilée irritée et débordée de travail, puis s'étendre à la cellule hépatique proprement dite. Les cirrhoses palustres sont des lésions bicellulaires, où la synergie fonctionnelle fait place à une synergie pathologique. Ce sont les bases de la théorie de l'hépaton.

Les recherches de Kupffer éclairent la connaissance du système des capillaires du foie. La paroi des capillaires portes est constituée par des cellu-

les étoilées chromophiles dont la forme résulte de l'arrangement du protoplasma autour des noyaux, mais ce qui caractérise cet endothélium déjà si particulier, c'est la fonction phagocytaire dont il est doué. En effet, les cellules étoilées, comme l'avait déjà pensé Poufick en 1869, incorporent les corps étrangers et principalement les germes septiques, les hématies et leurs débris, avec une activité beaucoup plus grande que les éléments chargés de la phagocytose dans les autres organes. Les cellules étoilées représentent un syncytium que nous ne saurions mieux comparer qu'à celui des cellules plasmodiales du placenta, puisqu'elles possèdent un pouvoir phagocytaire analogue. En outre, elles rendent plus faciles les échanges osmotiques entre le sang de la veine porte et les cellules hépatiques. L'endothélium hépatique est caractérisé par sa triple fonction macrophagique, bactériopexique et granulopexique. Ajoutons que les capillaires du foie présentent le type décrit par Minot sous le nom de sinusoides, canaux très minces de 30 à 6 μ de diamètre, répandus en abondance d'autant plus grande que l'activité physiologique des organes et tissus qu'ils desservent est plus importante. Ils sont généralement constitués d'une couche vasculaire fondamentale, l'endothélium, doublée en dehors par une membrane très mince, anhiste : la basale. On a pu se demander si les cellules réticulaires qui se trouvent dans les sinus lymphatiques et sanguins sont des éléments vasculaires et endothéliaux, ou des histiocytes aplatis et endothéliformes. L'opinion généralement adoptée est qu'il s'agit de

cellules endothéliales provenant des sinusoides, cellules qui conserveraient comme les histiocytes de larges possibilités évolutives, étant capables d'assurer non seulement la genèse des monocytes, mais encore des autres corpuscules sanguins dans des cas exceptionnels. C'est en s'appuyant sur la nature de ces cellules que Mallory désigne les monocytes sous le nom de leucocytes endothéliaux. Maximow met en doute la nature angioblastique de ces éléments, du moins chez les mammifères : il fait observer que l'endothélium est construit par une sorte de cellules très différenciées, qui possèdent seulement un potentiel très restreint et qui ne montrent jamais, au cours de l'inflammation d'autre évolution que celle qui les engage dans le sens fibroblastique. Aussi considère-t-il les cellules réticulaires des sinus comme des histiocytes aplatis, endothéliformes, seuls éléments dans lesquels seraient capables de se maintenir les propriétés embryonnaires. Des observations plus récentes montrent que l'endothélium est bien capable de montrer des retours à l'état embryonnaire, et de donner des monocytes par libération, par mobilisation. Malgré une certaine fixité, il conserve toutes les propriétés virtuelles des cellules conjonctives. La structure des sinusoides peut être simplifiée ou compliquée, et l'on trouve toute une série de types intermédiaires, quand on passe de l'artériole à la lacune. Ce qui nous intéresse, c'est la nature cellulaire de l'endothélium qui conserve toujours ses propriétés embryonnaires, bien mises en évidence depuis Maximow par l'emploi des sels d'argent et

des colorants cristalloïdes ou colloïdes : les cellules aplaties de la paroi peuvent dans certaines circonstances s'hypertrophier, modifier leur structure, se mobiliser et devenir des macrophages, exactement comme celles de l'épiploon, du péritoine, des masses mésenchymateuses qui se mobilisent dès qu'une cause irritative intervient. Ces cellules endothéliales peuvent fixer des substances étrangères très diverses, introduites dans la circulation, des poisons solubles comme le mercure, la strychnine, le curare, des colloïdes métalliques ou organiques, des microbes, des parasites. On peut d'ailleurs se poser à ce sujet le problème de l'avenir de toutes les substances médicamenteuses introduites par voie intraveineuse et se demander si elles ne sont pas d'abord fixées par ces éléments endothéliaux, pexie suivie d'une libération d'éléments macrophagiques qui auraient une action directe sur les germes et leurs poisons : Brahmachari, Napier invoquent l'intervention de ces cellules dans l'action de l'antimoine vis-à-vis des leishmanias, Courmont, Gardère et Pichat, Laurinavicius, Schröder, dans celle de la chrysothérapie.

Nous n'insisterons pas sur certains organes tels que la médullo-surrénale, l'hypophyse, l'utérus, le testicule, etc., dans lesquels les auteurs modernes ont trouvé des éléments chromophiles. La présence de nombreux sinusoides, dont le nombre est fonction de l'activité physiologique de l'organe, la présence de tissu conjonctif banal dit de soutien, suffisent à expliquer dans la plupart des organes les propriétés pexiques constatées. Toutes ces cellules

découvertes dans nombre d'organes ne semblent pas être bien différentes du type général que nous avons décrit, et rien de particulier ne justifie leur étude spéciale. Il faut cependant citer le cas de la cellule interstitielle du testicule qui serait pour Wassermann une cellule hautement chromophile, et qui présente par ailleurs des caractères bien connus. Sa sécrétion interne modifierait le terrain et lui conférerait des caractères sexuels secondaires. Cette cellule interstitielle ne sort pas de la norme avec ses hormones. La sécrétion de ferments, de diastase, les modifications humorales sont des activités générales des cellules conjonctives indifférenciées.

LES HISTIOCYTES DU POUMON.

Les cellules alvéolaires des poumons ont été l'objet de nombreuses controverses. D'après la thèse classique, ce sont des cellules épithéliales aplaties, qui empêchent l'air de prendre contact avec le mésenchyme et le sang de la petite circulation. Charpy soutient cette opinion, et a pu montrer des cultures de cellules épithéliales provenant des alvéoles pulmonaires. Policard, qui a publié ses travaux en 1921, pense au contraire qu'il ne s'agit pas de cellules épithéliales aplaties à l'extrême, mais de cellules mésenchymateuses à larges et minces prolongements protoplasmiques qui forment les placards anucléés des alvéoles. L'air se trouve dès lors dans des cavités creusées au sein même du conjonctif. Carrel et Argaud approuvent

cette manière de voir, et qualifient d'histiocytes aplatis ces cellules alvéolaires. Les arguments sont les suivants : les histiocytes s'étalent facilement en endothélium, émettent volontiers des prolongements lamellaires, comme la membrane ondulante des monocytes, tandis que les endothéliums sont incapables d'acquérir jamais pareils caractères. Les cellules pulmonaires n'ont aucune des propriétés physiologiques des épithéliums. Elles sont, au contraire, aptes à une phagocytose énergique comme les histiocytes : elles se transforment en cellules à poussières, ce qui est totalement incompatible avec l'idée d'épithélium, au point que l'on a voulu voir dans ces cellules à poussières des leucocytes émigrés. La facilité de pullulation des cultures du revêtement alvéolaire n'est pas non plus en faveur de sa nature épithéliale, et Charpy a cru voir des cellules épithéliales dans ses cultures là où il n'y avait que des cellules conjonctives prenant l'aspect épithélioïde. Enfin, les cellules alvéolaires du poumon interviennent dans le métabolisme des graisses, et c'est là l'argument fonctionnel décisif, car, si les épithéliums n'ont aucune activité de ce genre, les cellules conjonctives interviennent activement dans le métabolisme des matières grasses et des lipoides. Les cellules sanguines de la petite circulation viennent donc prendre contact de l'air alvéolaire dans des cavités tapissées de cellules mésenchymateuses à activités physiologiques énergiques, qui les défendent certainement contre les poussières, les microbes et les poisons, et qui interviennent peut-être dans la régularisation des échanges respiratoires.

LE RÉSEAU DE BORREL-MASSON.

On trouve enfin au niveau de la peau des formations très intéressantes. En 1914, Borrel a décrit au-dessous du tissu malpighien un plan pigmentaire très nettement visible chez les têtards d'alytes, chez l'embryon du cobaye, chez la sangsue. Ce plan pigmentaire reçoit des capillaires sanguins et lymphatiques diverses substances nutritives et colorantes. En circulant dans sa trame, ces produits sont véhiculés de cellule à cellule, jusqu'à l'épiderme et les glandes cutanées. Borrel signale que les éléments de ce plan pigmentaire sont chromophiles et fixent les colorants vitaux. Ses travaux tendent surtout à démontrer que la couche de Malpighi ne fabrique pas de pigment. Ce dernier lui est fourni par les cellules conjonctives sous-jacentes du plan pigmentaire. Pour étudier ces cellules chez l'homme, Masson a fait des imprégnations de sels d'argent. Il a pu voir, dans des cas pathologiques la localisation de colorants divers, de pigments, de graisses dans ce réseau. Il a vu les colorants cheminer de cellules à cellules de la profondeur de la peau vers l'épiderme, réalisant ainsi une véritable fixation vitale spontanée. Les cellules chargées d'assurer la communication entre le réseau trophique et l'épiderme répondent aux cellules de Langerhans. Le courant en sens inverse, de la peau vers la profondeur existe également, d'où le nom de cellules amboceptrices que leur a donné Masson. Une confirmation à cette conception de la présence de cellules réticulo-endothéliales dans la

peau a été fournie par Patrier et Lévy, par l'étude de xanthomes cutanés. Ils ont vu par la coloration des graisses à l'aide du réactif de Scharlach une véritable injection graisseuse allant de l'endothélium vasculaire aux cellules conjonctives sous-cutanées, aux cellules de Langerhans et jusqu'à certaines cellules épithéliales dégénérées. Ils ont ainsi saisi toutes les étapes du transit effectué par la graisse, depuis la profondeur jusqu'à la périphérie, et mis en évidence le rôle des cellules réticulo-endothéliales interposées dans ce processus d'élimination de la cholestérine en excès. Un phénomène analogue existe dans les lésions eczéma-teuses ou dans les tophi, où il y a élimination centrifuge de poisons ou d'acide urique. Ce sont également ces cellules réticulo-endothéliales qui permettent le cheminement des grains de tatouage, que l'on retrouve parfois fort loin du point où ils ont été placés. Il est fort probable que ce réseau conjonctif intervient dans la diffusion des substances médicamenteuses appliquées sur la peau en vue d'une action interne, comme les sels de mercure ou d'argent. C'est grâce à lui que la peau peut les « absorber ». Son rôle est enfin à alléguer dans le processus des défenses périphériques. Si la peau se défend par sa cuirasse cornée, par ses sécrétions et par la sueur, il y a également des phénomènes de phagocytose qui interviennent dans l'arrêt des germes et des poisons, et qui ont lieu dans cette assise décrite par Borrel et Masson. Le plan pigmentaire est en réalité la barrière défensive la plus externe de l'organisme. Son rôle est très grand

dans l'immunité naturelle. En présence d'agresseurs virulents, la réaction de ce plan conjonctif peut devenir évidente. Il s'épaissit, prolifère, forme de véritables coques fibreuses qui localisent le mal, et fournit des éléments chargés de phagocyter directement l'envahisseur. C'est ce qui se produit par exemple dans le lupus, dans la tuberculose cutanée. Les cellules géantes, les cellules épithélioïdes proviennent dans ce cas de l'adaptation et de la prolifération des éléments histiocytaires locaux. C'est grâce à cette localisation que les tuberculoses cutanées ne se propagent que lentement vers l'intérieur. Nous pensons que bon nombre de maladies de la peau gagneraient à être étudiées sous ce jour, en particulier les affections métastatiques diffuses qui trouveraient dans la généralité du système histiocytaire un support solide.

LES TUMEURS RÉTICULO-ENDOTHÉLIALES.

Verne pense qu'on peut considérer les xanthomes comme des tumeurs développées aux dépens des histiocytes tissulaires, sous l'influence de causes internes. Mais à côté de ces proliférations qui sont en réalité des lésions d'exclusion, on trouve tout un groupe de tumeurs malignes, encore mal défini, que la notion encore récente de l'existence du SRE semble éclairer. Ce sont les réticulo-endothéliomes, auxquels il faut ajouter les angio-sarcomes, et peut-être les lymphoblastomes, les lymphocytomes et certains endothéliomes de la plèvre,

du péritoine, des méninges. Ces tumeurs peuvent se développer partout où il y a des cellules réticulo-endothéliales. Leur siège de prédilection est cependant la rate, la moelle osseuse et les formations lymphoïdes. Ce sont de vraies tumeurs mésenchymateuses, des sarcomes. Elles s'en distinguent cependant par une affinité spéciale pour les colorants vitaux. Goormaghtigh les a particulièrement étudiées en 1926. Certains auteurs veulent voir dans l'existence de ces tumeurs une preuve de l'autonomie du SRE. Mais, outre le fait qu'il s'agit d'un groupement très mal défini sur lequel l'accord est loin d'être fait, rien ne prouve que les mêmes causes qui ont présidé à la différenciation des cellules RE aux dépens du mésenchyme ne soient pas responsables de l'apparition de ces tumeurs.

CHAPITRE DEUXIÈME

Les fonctions S. R. E.

GÉNÉRALITÉS.

Dans l'état actuel de la science, on ne possède que des lueurs sur la physiologie normale du SRE, et ce fait relève de causes multiples. En premier lieu, nous savons que les auteurs ne sont pas tous d'accord sur la nature du système : si nous pensons, avec Siegmund principalement, qu'il ne représente que l'appareil métabolique du tissu conjonctif, beaucoup trop de biologistes en sont encore à lui chercher des limites et à en faire une entité anatomique distincte. Les médecins de leur côté ont été tellement habitués à ne considérer comme essentielles que les maladies viscérales, qu'ils ont trop longtemps relégué au deuxième plan la pathologie du tissu conjonctif, comme le fait judicieusement remarquer R. Leveillé dans sa thèse (1933). Les méthodes de recherche sont enfin primitives. Il n'y en a que deux : la splénectomie et le blocage. Ce sont là des moyens d'investigation qui offrent le flanc à de nombreuses critiques parmi lesquelles la principale est qu'on ignore le plus souvent dans quel sens et dans quelle mesure on fait varier le

facteur réticulo-endothélial en les utilisant. Ce manque d'accord sur la conception du système RE, cette pauvreté en moyens de recherches expliquent en partie les divergences d'opinions des auteurs sur la physiologie du système : certains ne lui concèdent qu'un minimum de fonctions ; d'autres, péchant par excès contraire, voudraient tout expliquer par lui. Pour notre part, faisant état des données qui semblent les mieux établies, nous adoptons une position moyenne entre ces deux tendances, et nous empruntons à Merklen, pour la commodité de l'exposé, sa classification des diverses fonctions du SRE. Comme cet auteur, nous les ramenons à trois grands groupes : pexique, sanguin et métabolique, sans oublier toutefois que dans la réalité, ces diverses activités sont intimement attachées les unes aux autres. Nous donnons, d'autre part, un aperçu sur la participation du système dans les processus de défense de l'organisme et sur les méthodes qui se proposent de mesurer sa valeur fonctionnelle en clinique.

A. — LA FONCTION ANTIXENIQUE

La fonction antixénique est, entre toutes les activités du système histiocyttaire, celle qui a été mise en évidence la première et qui est actuellement la mieux établie. Sa connaissance doit beaucoup aux travaux déjà anciens de Metchnikoff sur la phagocytose, qui ont apporté une si lumineuse contribution à l'étude des défenses de l'organisme. C'est sur la fonction antixénique que reposent les colorations vitales, et les méthodes colorimétriques employées en clinique.

L'antixénisme, c'est la lutte contre l'élément étranger. Il se manifeste dans l'élimination de cellules inutiles, de germes, de parasites, de corps étrangers, de poisons colloïdaux ou cristalloïdes. Il joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité du milieu intérieur, dans l'équilibre des colloïdes des humeurs, dans la défense de l'organisme. Il assure l'équilibre indispensable à la vie.

LA BACTÉRIOPEXIE.

La bactériopexie ou fixation d'agents microbiens avait été observée depuis longtemps par Hœckel en 1862, Recklinghausen, Hayem, Max Schultze en 1865, Grawitz en 1877, Panum et Roser en 1881. Mais Metchnikoff est le premier biologiste qui en ait compris la véritable signification. Il était zoologiste, et c'est en apportant l'esprit zoologique

à ses recherches qu'il a pu montrer à tous les degrés de l'échelle animale que la phagocytose constitue un processus universel de défense contre les germes et les corps étrangers. Il vit les spores d'un petit champignon être attaquées dans l'organisme d'un petit crustacé par des cellules mésodermiques, puis incorporées et détruites au moyen de sucs digestifs. L'organisme ainsi protégé triomphe de l'adversaire et guérit. Mais si les cellules mésodermiques sont insuffisantes, ou si les spores sont trop nombreuses, celles-ci résistent pendant quelques jours, rendant variable l'issue du conflit. Metchnikoff vérifia expérimentalement cette observation, qui contenait en germe toute la doctrine de l'immunité cellulaire, sur des vers, des mollusques, des arthropodes, des insectes et des vertébrés. Il vit que la phagocytose est une réaction salutaire de l'organisme, une réaction très générale de défense. Elle se confond intimement avec l'inflammation dont elle est le phénomène fondamental. Cette doctrine de l'immunité par les cellules achève l'œuvre accomplie en biologie par Darwin, Virchow et Pasteur. Le phénomène de la phagocytose est complexe, et s'effectue en plusieurs phases, parmi lesquelles on peut considérer une préparation de la proie, une marche d'approche, un englobement intraprotoplasmique et une digestion intracellulaire, avec des modalités résultant soit des spécialisations des leucocytes, soit des résistances des germes.

Les macrophages sécrètent des substances mal définies, connues sous le nom d'opsonines depuis

les travaux de Wright, et qui ont la propriété de sensibiliser les germes, et de paralyser leur action, probablement en modifiant la tension superficielle de la membrane des germes. Ceux-ci sont dès lors en état de moindre résistance, et se laissent agglutiner sous l'influence d'agglutinines qui seraient sécrétées également par les macrophages, ou « emplaquetter » par action directe de corpuscules adjuvants, les plaquettes, fragments protoplasmiques libérés par les mégacaryocytes en clasmotose. La sensibilisation des germes apparaît donc comme un phénomène très complexe dont on ne possède que des données imprécises.

Simultanément, les phagocytes s'approchent de la proie à happer. Ils sont guidés par un sens spécial, par un fil conducteur sur lequel nous savons fort peu de choses, et que l'on appelle tactisme. Les tactismes ont été étudiés dans toutes les branches de la biologie, chez les micro-organismes, chez les plantes, chez les animaux inférieurs et même supérieurs, et par certains côtés s'apparentent aux instincts, eux-mêmes fort mal connus. On connaît les chimiotactismes, les physiotactismes, les héliotactismes, etc., suivant qu'il y a attraction ou répulsion. En ce qui concerne les tactismes agissant sur les cellules leucocytaires, on a fait un grand nombre d'expériences intéressantes, dont le principe est le suivant : on injecte un bouillon dans la cavité péritonéale d'un animal. Quelques heures après, on retire un exsudat qui contient des éléments figurés divers, de nature mésenchymateuse, de morphologie variable : polynucléaires, lymphocytes, mono-

cytes, cellules errantes, etc., en proportion variable. On peut aussi glisser un tube fin rempli de germes dans le péritoine et constater la nature et le nombre des cellules de défense attirées. On établit ainsi la positivité ou la négativité du phénomène, et la spécialisation des cellules vis-à-vis des espèces bactériennes. Sur une lame de verre, on peut voir les cellules avancer : les unes rampant « comme de petits vers », ce sont les lymphocytes ; d'autres à la façon des amibes, les polynucléaires ; d'autres enfin, les monocytes et cellules semblables, s'aidant d'une membrane ondulante, à la façon des spirochètes et de certains parasites.

Quand la cellule phagocytaire arrive au contact de la proie, elle procède à l'englobement intraprotoplasmique. L'aspect le plus curieux est fourni par la phagocytose d'un trypanosome par un monocyte. Le leucocyte saisit le protozaire par une de ses extrémités au moyen de sa membrane ondulante, de son pseudopode, qui bat à la manière d'une voile au vent. Le monocyte incorpore lentement le parasite par une de ses extrémités, tandis que l'extrémité restée libre s'agite violemment, manifestant ainsi sa répugnance à l'englobement. De la même manière sont incorporés les germes ou parasites les plus divers. Le microbe subit une transformation, se gonfle, devient globuleux surtout quand il s'agit d'un vibrion. Dans d'autres cas, il se fragmente.

La digestion intra-cellulaire, le fait fondamental de la phagocytose, débute alors. La digestion totale est relativement lente, de quelques heures à plu-

sieurs jours suivant la résistance offerte par la proie. Elle peut même ne jamais aboutir comme c'est le cas avec certains microbes ou parasites particulièrement bien protégés contre les ferments digestifs, dans la tuberculose, dans les leishmanioses. L'existence des ferments leucocytaires n'est pas hypothétique. Après les premières constatations d'Eichwald en 1864 et de Leber en 1881, ce sont surtout les recherches d'Achalme, de Müller et Jochmann, d'Opie, de Fiessinger et Marie qui ont établi la validité du fait. En ce qui concerne les mononucléaires, il est établi qu'ils élaborent un ferment lipolytique qui agit sur les graisses et les cires : cela n'est pas fait pour nous étonner depuis que nous savons que le système histiocytaire joue un rôle important dans les transformations des graisses. Dans la phagocytose les monocytes continuent à métaboliser les corps gras, et ils apparaissent surtout dans les infections à germes recouverts d'une cuticule ciro-graisseuse. Le fait est assez facile à mettre en évidence avec la méthode des semis de mononucléaires sur des plaques de verre enduites de cire ou de stéarine. On peut s'adresser à un sang particulièrement riche en monocytes, tel le sang des malades atteints de monocytoses aiguës, de leucémies à monocytes, de paludisme ou de varicelle. Bergel a constaté que les mononucléaires creusent un trou en forme de cupule dans la graisse. Ramond, Fiessinger et Marie, afin de contrôler le même fait ont eu recours à des injections huileuses sous la peau. Après un afflux de courte durée de polynucléaires, on voit venir les

mononucléaires qui opèrent la résorption et la digestion des matières grasses. A la sécrétion de ferments, s'ajoute la sécrétion de substances bactéricides, qui s'apparentent par leur nature aux sucs digestifs, et sur lesquels nous aurons à revenir plus tard.

Le système histiocytaire, dans le phénomène de la bactériopexie, intervient non seulement par les cellules mobiles du sang et des humeurs, mais aussi par ses éléments fixes, cellules mésenchymateuses irritées par la proximité de germes, et qui retrouvent leurs propriétés phagocytaires. C'est ainsi que les cellules de Kupffer fixent les germes, comme l'avait constaté Werigo, et que les cellules réticulaires happent au passage les germes du sang ou de la lymphe. Dans les inflammations, on voit les cellules conjonctives se réveiller et phagocyter les germes et les cadavres de leucocytes. Elles se modifient parfois pour engager le combat, deviennent cellules épithélioïdes, cellules géantes, etc..

LA CYTOPEXIE.

En ce qui concerne la destruction des cellules inutiles de l'organisme, le processus est le même que dans la bactériopexie: le phagocyte s'approche de la proie, l'englobe et la digère. Ce phénomène est constant dans l'organisme qui, sans lui, mourrait d'encombrement. C'est dans la rate principalement que sont détruits les globules rouges senescents, et nous verrons en étudiant le rôle sanguin

du système, l'importance et les viciations de ce processus d'hémolyse. Les cellules lutéiniques sont résorbées par les histiocytes présents dans le corps jaune. Chez l'embryon, les organes inutiles qui ont eu une raison d'être transitoire sont éliminés de la même façon, de même que la queue et les branchies des batraciens au moment de la métamorphose. Chez les femelles des mammifères, après la mise bas, le tissu histiocytaire des organes génitaux résorbe les éléments hyperplasiés de la muqueuse utérine et le sang extravasé. Chez les sujets âgés, on constate une macrophagie intense dans la plupart des organes. L'os est rongé par les ostéoclastes qui raréfient sa substance et déterminent l'ostéoporose sénile. Les cheveux sont frappés de canitie par le fait des cellules chromophages qui absorbent les grains pigmentaires et les éliminent. Les macrophages attaquent toutes les cellules affaiblies par une cause quelconque. Ils engagent avec elles une lutte fratricide sans merci dès que leur vitalité décroît. De là ces atrophies et ces résorptions de tissus ou d'organes qui se produisent pendant la vie physiologique ou pathologique des êtres vivants. Les macrophages éliminent également les substances étrangères introduites dans les tissus: débris divers introduits dans les plaies, échardes, etc.. Rien n'est plus intéressant à suivre que la disparition progressive d'un catgut, d'un fil de soie ou d'argent, introduits par le chirurgien au cours d'une suture. La matière est parfois coriace, dure à résorber, mais avec le temps et avec les ferments digestifs, oxydants, réducteurs, les macrophages arrivent à corroder, à

fragmenter puis à éliminer la matière perdue. Ce travail se poursuit le plus souvent à bas bruit, au sein d'une coque fibreuse isolante. Nous n'insistons pas sur cette élimination de corps étrangers et de cellules inutiles, vieilles ou extravasées, phénomène bien connu de tous.

LA COLLOÏDOPEXIE.

Le système macrophagique intervient encore dans la fixation des produits chimiques de nature colloïde ou cristalloïde, qui peuvent pénétrer dans l'organisme de façons très variées, par passage au travers de la barrière intestinale ou respiratoire, par introduction expérimentale ou accidentelle, etc., ou provenir du sein même de l'organisme : toxines microbiennes, débris tissulaires, poisons endogènes, etc.. Les réactions spécifiques provoquées par l'introduction d'un colloïde dans l'organisme sont de divers ordres : ce dernier réagit à la fois par ses humeurs et par ses cellules de défense. On observe généralement un réveil de cellules conjonctives indifférenciées qui prolifèrent, acquièrent des propriétés pexiques et peuvent se mobiliser. Ces cellules fixent les colloïdes exactement comme des germes ou des corps étrangers, et deviennent visibles quand les particules fixées sont colorées. C'est le principe de la coloration vitale, décrite par Ribbert qui employait le carmin lithiné, mais que l'on connaissait déjà à la suite d'études sur les tatouages. C'est, en outre, sur cette

pexie de substances colorantes que reposent les épreuves colorimétriques employées en clinique pour mesurer la valeur fonctionnelle du système réticulo-endothélial. Les cellules histiocytaires en fixant les colloïdes, interviennent également dans le maintien de l'équilibre colloïdal des humeurs, équilibre indispensable au maintien de l'équilibre vital de l'organisme, sur lequel les travaux d'Auguste Lumière ont apporté des précisions. Les histiocytes apparaissent comme les éléments régulateurs de cet équilibre. Ils sont sensibles aux moindres variations de la concentration micellaire, et entrent en jeu dès que cette concentration varie, soit en éliminant, soit en restituant des particules colloïdales aux liquides intersticiels. Si les idées d'Auguste Lumière sont exactes, le système histiocytaire, par ce mécanisme, est un instrument d'immunité de premier ordre, indépendamment de ses autres participations aux processus de défense.

LA FIXATION DES POISONS SOLUBLES.

Le rôle pexique du système s'affirme encore envers les toxiques cristalloïdes, de provenances diverses. Les cellules macrophages incorporent le poison dans leur protoplasma, et le dédoublent grâce à leurs ferments digestifs : la fonction toxique d'un poison organique est généralement liée à l'instabilité relative ou à la complexité de sa molécule. L'oxydation ou le dédoublement, qui ont pour effet de le transformer en un composé plus stable

ou plus simples sont des actions diastasiques courantes. Cette propriété n'est pas l'apanage de certaines cellules très spécialisées comme la cellule hépatique proprement dite, encore qu'elle soit en synergie fonctionnelle avec la cellule de Kupffer. A des degrés très divers, toutes les cellules transforment les toxiques, et tout particulièrement les cellules peu spécialisées, bonnes à tout faire, que sont les cellules conjonctives indifférenciées. Besredka a montré que les particules des composés insolubles de l'organisme sont englobées par les macrophages, et l'on connaît la monocytose qui fait suite aux injections médicamenteuses d'arsenic. Carles a montré également la phagocytose des sels de plomb par les grands mononucléaires. Après la découverte des antitoxines on a pu penser que toutes les infections comportent une intoxication, et que la neutralisation des poisons doit coexister avec la phagocytose. L'expérience montre que la phagocytose n'est pas un acte secondaire. Lorsqu'on injecte dans le péritoine d'un coyabe des bacilles typhiques tués, incapables de déterminer une infection, mais chargés d'endotoxine typhique, les animaux meurent empoisonnés. Mais si, avant l'injection, on a le soin de préparer le péritoine avec des produits inertes tels que le sérum physiologique, le carmin lithiné ou l'encre de Chine, de telle sorte qu'il y ait une réviviscence des éléments histiocytaïres, le poison typhique est absorbé par les phagocytes et l'animal ne meurt pas (Bail et Weil). L'immunité contre les toxiques et toxines se ramène donc, comme l'immunité contre les microbes, à une

digestion par les phagocytes. C'est la pensée de Metchnikoff. Il ne faut cependant pas méconnaître, comme nous le verrons, l'intervention des propriétés humorales.

Retenons de ces faits que l'œuvre pexique du système histiocytaire est considérable. Par son antixénisme prononcé, il élimine de l'organisme les germes, les parasites, les corps étrangers, les cellules inutiles, les colloïdes et les poisons cristalloïdes. Il assure l'équilibre des colloïdes des humeurs, et s'avère déjà comme un système de défense extrêmement important. Nous aurons l'occasion de revenir sur son rôle dans l'immunité, et sur les épreuves colorimétriques basées sur sa fonction pexique.

B. — LE RÔLE SANGUIN

Le rôle sanguin du système conjonctif réticulo-endothélial peut se résumer dans l'adage désormais classique : « La rate est le berceau des globules blancs et le tombeau des globules rouges. » La plupart des travaux sur l'activité hématique du système histiocyttaire ont été faits sur la rate. Ce qui est vrai de la rate, l'est du système entier, la rate représentant un gros amas de tissu réticulo-endothélial. On peut envisager dans le rôle sanguin une fonction hématopoiétique et une fonction hémolytique. En étudiant les organe et tissus sanguiformateurs, nous avons vu l'origine, la nature et les propriétés des cellules souches des éléments figurés du sang, rouges et blancs. Nous avons décrit également la genèse de ces mêmes éléments sanguins dans le tissu mésenchymateux indifférencié, dans des cas normaux et surtout pathologiques. Nous avons enfin insisté tout particulièrement sur l'origine des monocytes, et montré comment des cellules indifférenciées riches en avenir et en forces potentielles peuvent dans certaines circonstances acquérir des propriétés hématopoiétiques, et devenir, par une série de transformations plus ou moins directes, des éléments sanguins. Aussi, nous ne reviendrons pas sur ces faits que nous n'avons pu dissocier de l'étude et de l'anatomie générale du système.

LA FONCTION HÉMATOLYTIQUE.

La fonction hématolytique déjà constatée par Kolliker dès 1847, ne fait aujourd'hui aucun doute. Il suffit d'examiner le moindre frottis de boue splénique pour en avoir une représentation nette. Après ablation de la rate, les glandes hémales présentent le phénomène de la vicariance, et sont tissées de macrophages bourrés de globules rouges à tous les degrés de la nécrobiose. Le système conjonctif réticulo-endothélial apparaît donc aujourd'hui comme le système destructeur des hématies vieilles ou usées. Plus tard, Eppinger s'est efforcé de soutenir la viabilité de cette thèse allant jusqu'à faire du système réticulo-endothélial le siège normal de l'hémolyse physiologique. De nombreux travaux ont été d'ailleurs effectués pour savoir si la fonction érythrophagique du système est un acte constant. Gaupp, entre autres, a reconnu dans la rate de la grenouille normale l'existence de cellules pigmentaires, de cellules bourrées de globules rouges, de débris et de corpuscules pigmentaires. Florentin, en 1924, a étudié cette érythrophagie sur des rates de grenouilles fixées au formol à 10 % et colorées par la méthode d'Altmann. Il trouve dans la pulpe splénique de gros amas de cellules polygonales renfermant des grains de pigment jaune d'or, et de pigment brun foncé. C'est dans ces cellules pigmentophores que se transforme et s'élabore le pigment sanguin. Les hématies circulant dans les sinus peuvent être directement hémolysées sans phagocytose préalable. Elles perdent progressive-

ment leur charge d'hémoglobine qui diffuse dans le plasma, et leur protoplasma se dissout enfin. Le noyau devenu libre peut se transformer en corpuscule pigmentaire de Gaupp ou bien être phagocyté par des érythrophages à l'intérieur desquels il se fragmente et devient un ensemble de corpuscules de pigment. Eberth a retrouvé ces érythrophages émigrés dans le foie, sous forme de chromoblastes péricapillaires. Chez les mammifères, Florentin a vu des transformations analogues : les globules rouges subissent un commencement d'hémolyse dans les vaisseaux. Mais les macrophages ne laissent pas à cette transformation le temps de s'achever, et leur protoplasma est bientôt bourré de ces globules à moitié détruits. Les masses, fuschinophiles au début, deviennent successivement orangées, puis brunes et enfin jaune-verdâtres. A ce moment, l'histiocyte est farci de grosses masses de pigments jaunes, verdâtres, dernier terme du métabolisme hémolytique. Ce pigment, par l'intermédiaire de l'endothélium du foie, et plus particulièrement par celui de la cellule de Kupffer, sera excrété dans les canaux biliaires par la cellule hépatique proprement dite.

A ces preuves histologiques, il n'est pas inutile de joindre de nombreuses observations montrant l'augmentation de la résistance globulaire après ablation de la rate. Botazzi constate une résistance accrue aux solutions hypotoniques des globules rouges après splénectomie, et l'attribue à la suppression d'une fonction de cet organe. Il donne à cette fonction le nom barbare d'hémocatatonisti-

que, qui consisterait en une préparation à l'hémolyse des globules rouges, par destruction de la liaison étroite existant entre le stroma et l'hémoglobine à l'intérieur du globule. Cette constatation, contredite par Pugliese et Luzatti, a été confirmée par Pearce, Wolferth, Henn, qui ont confirmé la résistance accrue des hématies d'animaux splénectomisés aux agents hémolytiques ordinaires. Le blocage du système par l'encre de Chine produit les mêmes résultats (Murata), de même que l'irradiation de la rate, stimulant les cellules spléniques à certaines doses, augmente l'hémolyse, et d'une façon générale toutes les fonctions de la rate (Manoukinne). Inversement, l'irradiation à des doses plus fortes, frénatrices, augmente la résistance à l'hémolyse, et c'est là un moyen thérapeutique employé avec succès dans certains cas d'hémophilie. Malgré les discussions dont ces constatations ont été l'objet, il ressort cependant de ces recherches une notion fondamentale. L'hémolyse physiologique des globules usés a son foyer principal dans l'amas réticulo-endothélial splénique. Les autres parties du système n'interviennent que dans une faible mesure ; par ordre d'importance décroissante, ce sont les cellules endothéliales du foie, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques et enfin le mésenchyme indifférencié. En cas de splénectomie, les vicariances jouent, et les divers éléments du système remplacent automatiquement la rate absente, grâce à leur possibilité d'adaptation fonctionnelle.

L'HÉMOLYSE PATHOLOGIQUE.

On sait que la destruction des hématies peut s'opérer dans les organes et les tissus les plus divers, dans certaines maladies. C'est ainsi que les éléments conjonctifs des capsules surrénales, des reins, de l'hypophyse, du foie, des milieux liquides les plus variés comme le sang, le liquide d'épanchement pleural et péritonéal peuvent devenir au même titre que ceux de la rate les instruments de la destruction sanguine, soit directement par macrophagie, soit indirectement par leurs sécrétions hémolysantes. Il en est de même dans les tissus les plus variés au sein desquels se produit un épanchement sanguin. C'est en effet un phénomène très général : tout globule rouge qui abandonne son milieu normal, le sang, est inéluctablement détruit. Il apparaît dès lors comme un corps étranger, et une lutte fratricide sans merci s'engage entre les cellules conjonctives et lui. D'où le phénomène de l'hémolyse tissulaire. En dehors des extravasations accidentelles; après traumatisme, il s'agit généralement de globules rouges déjà lésés par des substances globulicides telles que les hémolysines et toxines microbiennes, parasitaires, venins de serpents, poisons animaux et végétaux, substancés chimiques diverses telles que les benzols, le chloroforme, le toluylène-diamine. La mise en liberté de l'hémoglobine peut parfois se produire sous l'influence d'agents physiques comme le froid, le chaud, les rayonnements. C'est ce qui se produirait dans l'hémoglobinurie paroxystique à frigore,

due probablement à l'action favorisante du froid, soit par action directe sur les globules, soit par l'intermédiaire d'un choc nerveux comme le pensent Nolf, Chabrol, Gilbert, Widal. L'hémolyse pathologique est donc un phénomène général, dont le siège n'est pas uniquement splénique. Elle peut se produire dans tout l'organisme, partout où il y a du tissu conjonctif indifférencié. Mais c'est toutefois dans la rate qu'apparaissent les premières cellules hémophagiques. Ce viscère, déjà orienté vers l'hémolyse physiologique des hématies usées et vieillies, voit son rôle exalté dans les maladies où il y a surproduction d'hématies ou bien vieillissement prématuré, lésion des hématies par un processus morbide quelconque. C'est le cas du paludisme. Mais c'est surtout au cours de l'ictère hémolytique et des anémies pernicieuses que se révèle tout particulièrement le rôle hémolytique de la rate.

L'ICTÈRE HÉMOLYTIQUE.

L'ictère hémolytique, ou ictère dissocié de Brulé, est avant tout caractérisé par une tuméfaction de la rate et par une rétention de pigments biliaries. Il y a dissociation comme dans les syndromes dissociés urinaires, en ce sens que les acides et les sels biliaries ne sont pas retenus, tandis que les pigments biliaries le sont. A ces symptômes s'associe toujours une anémie, souvent très prononcée, due à l'intense processus d'hémolyse. Ce qui frappe, c'est que la cellule hépatique ne semble

nullement lésée. Les pigments biliaires sont normalement éliminés. La bile est très concentrée et les selles sont bien colorées pendant toute la durée de la maladie. Souvent même, elles sont plus foncées que normalement, prenant une teinte vert bouteille foncée. Tous ces symptômes disparaissent avec l'ablation de la rate, opération tout à fait indiquée ici, surtout dans les cas graves. La conclusion qui s'impose est que l'ictère est dû dans ces cas à une surproduction de bile, liée elle-même à une hyperhémolyse splénique. L'anatomie pathologique confirme cette façon de voir : un examen d'un frottis de pulpe splénique montre une phagocytose intense, extrême, une destruction des hématies beaucoup plus rapide qu'en temps normal, avec libération d'une grande quantité d'hémoglobine. La pathogénie saute aux yeux : le tissu splénique excité par une cause inconnue détruit les globules rouges en quantité massive. L'organisme réagit contre cette déglobulisation par une hyper-activité des organes sanguiformateurs, en particulier de la moelle osseuse. Tant que la destruction sanguine est compensée, l'anémie ne se manifeste pas. Il n'y a que de l'ictère. Mais dès les premiers signes de fatigue de la moelle osseuse, l'anémie apparaît et devient de plus en plus grave. L'ictère résulte directement de la mise en liberté de l'hémoglobine et de sa transformation en pigments biliaires qui sont éliminés en grande partie par le foie, en partie retenus dans les éléments chromopexiques des tissus.

LES ANÉMIES PERNICIEUSES.

Les anémies pernicieuses sont comparables aux ictères hémolytiques, surtout dans certaines de leurs formes : on y trouve, en effet, un subictère dû à une présence exagérée de bilirubine dans le sérum sanguin, marchant de pair avec une élimination massive de bile par le foie. La rate est comme dans l'ictère hémolytique, grosse, friable, gorgée de sang. L'examen d'un frottis de pulpe montre encore ici une destruction importante d'hématies, mais la perte de sang n'est plus compensée par une réaction myéloïde. Il ne s'agit pas d'un fonctionnement défectueux primitif de la moëlle osseuse, mais d'une destruction exagérée de globules rouges dans la rate, suivie d'une fatigue puis d'une déficience des organes sanguiformateurs, déficience qui apparaît beaucoup plus rapidement que dans l'ictère hémolytique. On a donc tenté, la splénectomie par analogie avec cette affection. Mais on n'a pas obtenu ici les beaux résultats constatés dans l'ictère hémolytique : la splénectomie ne produit qu'un effet transitoire dans le processus évolutif des anémies pernicieuses. Après une amélioration passagère, on assiste bientôt à une reprise de l'anémie, parfois aggravée comme si l'intervention avait donné un coup de fouet violent au processus morbide. L'anatomie pathologique nous donne l'explication de ce paradoxe : tandis que la destruction des hématies se produit uniquement dans la rate au cours des ictères hémolytiques, elle se manifeste à la fois dans la rate et dans tous les

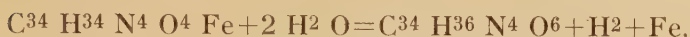
territoires réticulo-endothéliaux de l'organisme dans les anémies pernicieuses : elle s'étend à la cellule de Kuppfer, aux cellules des ganglions lymphatiques, à des îlots de cellules mésenchymateuses. C'est une généralisation du phénomène à tout le système, qui subit dans son ensemble une orientation marquée vers l'hémolyse, sous des causes qui nous échappent encore.

Ces deux groupes de maladies, les ictères par hémolyse et les anémies pernicieuses mettent bien en évidence le rôle que joue le tissu conjonctif réticulo-endothélial dans l'hémolyse. Ce phénomène se rattache à la grande fonction antixénique du système, dont il n'est qu'un des aspects fonctionnels.

LA BILIGENÈSE TISSULAIRE.

Le rôle hémolytique du tissu réticulo-endothélial se borne-t-il à une simple libération d'hémoglobine dans les humeurs et tissus de l'organisme, ou bien se double-t-il d'une transformation ultérieure de l'hémoglobine en ses constituants ? En nous posant cette question de la limite du processus érythrolytique, nous abordons le problème de la biligenèse et du fer splénique. On peut envisager la destruction des globules rouges réalisée par les histiocytes comme la première phase de la longue suite des transformations qui conditionnent la fabrication de la bile. L'hémoglobine libérée se décompose en ses constituants principaux, la globine et l'hématine qui contient le fer de l'hémoglobine. Les chimistes

admettent que l'hématine, en perdant son atome de fer et en fixant de l'eau, devient le pigment qui teinte la bile, le pigment biliaire vrai ou bilirubine. Küster symbolise de la façon suivante cette transformation :



Cette réaction n'est pas une vue de l'esprit. Hans Fischer l'a souvent vu se réaliser in vitro. On pensait primitivement que l'hématine passant de la rate dans le foie par les veines splénique et porte, arrivait dans la cellule hépatique qui la transformait en bilirubine. On sait aujourd'hui que c'est la cellule de Kupffer qui est normalement chargée de cette opération. On sait également que cette transformation — la biligénèse peut s'effectuer un peu partout dans l'organisme en dehors du foie, sauf peut-être dans l'œil et en pleine substance cérébrale. C'est ainsi que l'on voit normalement un hématome passer de la couleur rouge-sang initiale au jaune-verdâtre qui est la couleur de la bile fabriquée aux dépens du sang épanché. Virchow est un des premiers auteurs qui ait réfléchi sur ce processus local. Depuis, les observations se sont multipliées. Froin, par exemple, trouve 73 fois de la bilirubine dans 278 échantillons de liquides pleuraux, péritonéaux ou céphalo-rachidiens. En injectant de l'hémoglobine en solution, ou du sang laqué, dans la plèvre d'un animal, ce même auteur constate une transformation locale du pigment sanguin en pigment biliaire ou en pigment analogue. On constate également dans le placenta, aux

confins de petits foyers hémorragiques, des zones teintées par la biliverdine née sur place. Des observations cliniques de Guillaïn, de Widal, de Brulé, de Joltrain, de Castaigne et André Weill, de Jean Troisier mettent en évidence la fréquence de ces transformations pigmentaires locales. Elles posent les bases de la biligénie extra-hépatique, tissulaire. Les cellules qui interviennent dans cette biligénie sont nombreuses et réparties dans tout l'organisme. Elles sont de nature conjonctive, et appartiennent au système réticulo-endothélial. Si le foie semble intervenir dans la biligénèse, c'est parce qu'il est particulièrement riche en cellules de Kupffer, et non en raison de l'activité de la cellule hépatique proprement dite. Cette conception entrevue dès 1889 par Lowit, a été développée en 1913 par Mc Nee. De nombreux physiologistes ont étudié la question de l'origine du pigment biliaire. Minkowski et Naunyn, Bieling et Isaak arrivent à la conclusion que la biligénèse a bien lieu dans le tissu hépatique proprement dit et non dans les autres tissus, au moyen d'expériences d'hépatectomie ou de blocage du système réticulo-endothélial. Mais il semble bien qu'ils avaient commis de graves erreurs d'interprétation, et des expériences analogues, entreprises sur des animaux judicieusement choisis ont donné avec une méthode rigoureuse des résultats diamétralement opposés, entre les mains de Whipple et Hooper, de Pearce, de Lepehne. Eppinger, en 1921, montrait en outre, par des dosages de bilirubine, que le sang veineux splénique est toujours plus riche que le sang artériel du même

organe. En rapprochant les recherches faites sur les animaux, on arrive à la conclusion que la cellule hépatique est incapable d'élaborer de pigment biliaires aux dépens de l'hémoglobine. Le rôle principal semble dévolu aux cellules de Kupffer et aux autres éléments du système conjonctif histiocyttaire. Les expériences de Makino conduisent à admettre que dans les circonstances normales, la plus grande partie du pigment est élaboré par les cellules de Kupffer, tandis que le reste du système n'en produirait qu'un cinquième environ. Quand la cellule de Kupffer devient insuffisante, le rôle des cellules histiocytaires des autres territoires augmente considérablement par le jeu des vicariances. Quant à la cellule hépatique, elle n'intervient que dans l'acte de l'excrétion du pigment. « La bilirubine arrive toute formée à la cellule hépatique qui en règle le passage dans les voies biliaires » (Brulé) et nous avons un exemple de plus de la synergie fonctionnelle qui existe entre la cellule de Kupffer qui élabore et la cellule hépatique qui excrète.

Les relations entre le sang et le système conjonctif réticulo-endothélial nous apparaissent prépondérantes. Déjà, nous avons vu le rôle du système dans l'hématopoïèse : dès que les cellules sanguines ont cessé de présenter une vitalité suffisante, il se charge de les détruire. Son activité ne se borne pas à une simple destruction cellulaire. Elle va beaucoup plus loin. L'hémoglobine libérée est dédoublée à son tour. Elle est présentée à la cellule

hépatique sous forme de pigment biliaire en vue d'élimination, et le fer restant est emmagasiné par les histiocytes comme nous le verrons. Le SRE nous apparaît tour à tour comme élément créateur et destructeur de cellules sanguines, et comme agent de métabolisme.

C. LE RÔLE MÉTABOLIQUE DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHELIAL

La connaissance du rôle métabolique du tissu conjonctif réticulo-endothélial est une acquisition relativement récente. On pouvait d'ailleurs prévoir cette intervention en analysant les différentes fonctions du système, antixénique et hémolytique, et penser à une transformation chimique plus ou moins poussée des produits phagocytés. La destruction des globules rouges, par exemple, entraîne la libération d'hémoglobine, qui est à son tour dédoublée en ses constituants, les pigments et le fer. La péroxie de globules de graisses, de particules albuminoïdes ne se borne pas à une simple mise en charge dans le protoplasma des cellules macrophagiques : sous l'influence de sucs digestifs internes et externes, de diastases diverses, ces substances sont transformées, remaniées, avant d'être livrées soit aux cellules excrétrices, soit aux humeurs en vue d'utilisation ultérieure. Ces prévisions logiques ont été confirmées au cours de ces trente dernières années, et le rôle métabolique du système histiocyttaire ne fait plus aucune doute actuellement. Il intervient en particulier dans le cycle des graisses, des lipides et lipoides, des protéiques, des hydrates de carbone, et de plusieurs substances minérales.

1) GRAISSES ET LIPOIDES

L'INTERVENTION DU SRE.

La circulation des graisses et des lipoïdes dans l'organisme se fait surtout par l'intervention du système conjonctif réticulo-endothélial. L'anatomie microscopique, comme la physiologie et la pathologie éclairent ce fait et en donnent la démonstration. Le transport des globules de graisse par les leucocytes est bien connu, ainsi que leur fixation par les éléments fixes et mobiles du système histocytaire, qui est à la base de la méthode de Saxl et Donath. La fixation de la graisse en excès dans le sang par les éléments indifférenciés du mésenchyme a pour effet de les transformer en cellules adipeuses, dont le nombre est fonction de la quantité de graisse en circulation. Ce sont les véritables réserves de graisse de l'organisme. Mais elles ne sont pas les seules à fixer les lipides, ou à intervenir dans les transformations chimiques de ces substances. Pendant la période digestive, il se fait une pénétration de graisses neutres dans le système porte, et on trouve une accumulation de graisses dans les cellules conjonctives du foie, dans les cellules de Kupffer, dans les cellules endothéliales des sinusoides portes (Frerichs, Gilbert, Carnot et Jomier), dans les cellules de la rate, dans les follicules de Malpighi (Mlle Locatelli). Les recherches récentes de Roger, Binet et Vernes ont également montré le rôle lipopexique et lipodiérétique des

endothéliums des capillaires du poumon. Le rôle métabolique du poumon, en ce qui concerne les graisses, était d'ailleurs anatomiquement à prévoir, attendu que c'est le premier parenchyme que rencontrent les graisses qui proviennent de l'intestin par la voie du canal thoracique. Ces auteurs ont montré la dislocation progressive des globules graisseux au contact des cellules endothéliales qui s'hypertrophient en cette circonstance. Pour préciser le mécanisme de cette intervention des cellules réticulo-endothéliales, les physiologistes ont eu recours aux interventions portant sur la rate, le plus gros amas d'histiocytes de l'organisme. Abeloos et Soula, par une série d'expériences *in vivo* et *in vitro*, ont bien mis en évidence la fonction de la rate dans la cholestérinogénèse. L'extirpation de la rate détermine une hypocholestérinémie correspondant à un blocage partiel du système. Le blocage au collargol, pratiqué par Goebel et Gnoinski détermine également une hypocholestérinémie, ce qui prouve bien que le système réticulo-endothélial ne joue pas seulement comme agent de fixation de la cholestérine, mais qu'il intervient dans le cycle de ce lipoïde. On a également établi que l'hypocholestérinémie du jeûne prolongé s'accompagne d'une infiltration marquée des éléments histiocytaires par les éthers de la cholestérine. Abeloos et Soula pensent que la rate, et d'une façon générale le système entier, interviennent dans le métabolisme des lipoïdes de deux façons : directement par acte cellulaire, et indirectement par sécrétion d'hormones qui président aux transformations

des corps gras. En effet, la rate pas plus qu'aucun autre élément particulier de l'organisme ne saurait être considérée comme l'agent sécréteur exclusif de la cholestérine : il s'en fabrique un peu partout, dans tous les tissus, dans les muscles. Mais il suffit d'interrompre la circulation splénique pour que la cholestérinogenèse tissulaire soit supprimée ou considérablement diminuée, tandis que le rétablissement de la circulation splénique fait apparaître de nouveau la cholestérinogenèse tissulaire (Abelous). Il y a donc une hormone splénique qui préside à la fabrication de ce produit. La fabrication de cholestérine correspond à une diminution parallèle d'acides gras se présentant sous forme de savons toxiques particulièrement envers les globules rouges. Leur transformation en cholestérine correspond dès lors à une défense de l'organisme par les éléments réticulo-endothéliaux. La splénectomie a dans ce sens une action nettement défavorable. Elle apporte des troubles profonds au métabolisme des graisses : dégradation imparfaite des corps gras, mauvaise élimination des acides gras toxiques, hypocholestérinémie, élimination cétonique plus intense après injection d'huile émulsionnée, etc.. Mais ces troubles ne sont que transitoires, car le tissu conjonctif met rapidement sur pied des cellules qui remplacent les éléments très spécialisés que contenait la rate enlevée, grâce à sa richesse en potentiels : cellules de taille variable, souvent géantes, à noyaux unique ou multiples, irréguliers, nucléolés, à chromatine très lâche, à protoplasma vacuolaire. On voit apparaître un peu

partout ces cellules après la splénectomie, et aussi au cours de certaines maladies résultant de viciation du métabolisme des graisses, et dont elles sont le substratum anatomique: les xanthomes en général, superficiels ou profonds, la maladie de Gaucher, de Niemann-Pick, de Schüller-Christian, le diabète gras, etc.. L'étude analytique de ces affections apporte une preuve de plus de la contribution importante du système conjonctif réticulo-endothélial dans le métabolisme des graisses, et leur description mérite à ce titre quelque intérêt.

LES XANTHOMES.

La cholestérine peut imprégner toutes les zones de l'organisme, mais elle présente cependant une affinité particulière pour les tissus superficiels tels que la peau, surtout dans les régions exposées à l'air et à la lumière. Roffo, de Buenos-Ayres, a montré par exemple que la peau de la face est de six à sept fois plus riche en cholestérine que la peau de l'abdomen, abritée par les vêtements. Dans certaines circonstances, quand le taux de la cholestérine sanguine augmente par suite d'un vice de nutrition, on voit des territoires de l'organisme présenter des infiltrations de cholestérine. Les xanthomes sont des lésions de ce genre, et sont particulièrement fréquents au niveau de la peau. Ce sont de petites taches ou nodosités dures, jaunâtres, à évolution très lente, qui se produisent en certains points, particulièrement au niveau des

paupières (Brocq). Ce qui les caractérise est la présence dans le derme de cellules spéciales, les cellules xanthomateuses, tantôt uninuclées et qui ne sont que des cellules conjonctives hypertrophiées depuis peu, tantôt multinuclées, dûes à l'accroissement inflammatoire de plusieurs cellules de même nature. Le protoplasme de ces cellules est spongieux, et contient dans ses alvéoles des graisses neutres, des lipoïdes, des éthers de la cholestérine. Ces cellules; nous les reverrons dans toutes les affections par excès de cholestérine : dans la maladie de Niemann-Pick et de Schüller-Christian, dans les infiltrations au cours du diabète gras, dans les localisations profondes telles que les pleurésies ou les salpingites xanthomateuses, etc.. Elles répondent à la prolifération et à la mise en activité de cellules conjonctives indifférenciées ou réticulo-endothéliales. A la peau, ce sont les cellules du réseau de Borrel-Masson qui prolifèrent. Il est intéressant de noter que la teinte jaune de ces lésions ne tient pas aux éthers de la cholestérine, qui sont incolores, mais à la présence de pigments lipochromes d'origine alimentaire, comme l'a reconnu Hymans Van den Bergh. La coloration jaune de certains diabétiques reconnaît la même origine. Il y a, du reste, des xanthomes incolores quand ces pigments ne sont pas associés à la cholestérine. La signification de ces lésions, quelle que soit leur localisation et leur étendue, est toujours la même. Ces manifestations si variées résultent de la précipitation, de la « coloration vitale », de certains éléments de nature conjonctive, réticulo-endothé-

liale, par les éthers de la cholestérine, et de la réaction que provoque l'infiltration lipoïdique des éléments histiocytaïres (G. Lévy). La prolifération et la métamorphose graisseuse des cellules conjonctives est évidente, et la relation qui existe entre la viciation du métabolisme des graisses et cette prolifération cellulaire est largement démontrée. Déjà Bazin, en 1869, avait noté la précipitation de cholestérine dans les cellules xanthomateuses. Il parlait de *molluscum cholestérinique*. Quinquaud avait observé dans le sang des sujets porteurs de xanthomes une quantité anormale de graisse et de cholestérine. Les travaux de Chauffard et de Guy Laroche ont complètement démontré la relation. « Le xanthome est à l'hypercholestérinémie ce que le tophus est à l'excès d'acide urique dans le sérum des goutteux », disent-ils.

A côté des xanthomes prennent place des lésions extrêmement fréquentes de même nature : l'arc sénile, ou gérontoxon, ou encore arc cholestérinique oculaire, dont la recherche doit faire partie de l'examen systématique des maladies de la nutrition. Ce sont des dépôts cholestériniques dans les cellules conjonctives situées à la périphérie de la cornée, sous forme d'un bandeau blanchâtre, d'un serti finement ponctué, d'étendue plus ou moins variable suivant le degré d'intoxication du sujet, et suivant l'âge. Les tophi sont également des précipitations de cholestérine associée à des sels d'acide urique. Nous n'insisterons pas sur leur description si banale, de même que sur la cellulite, traduction d'une poussière tophique parsemant le tissu cellu-

laire. Le fait à retenir, c'est la participation constante des éléments conjonctifs qui fixent la cholestérine et ses semblables, et qui entrent en prolifération et sont l'objet de nombreuses modifications architectoniques pour remplir cette fonction de pexie des corps gras.

LA MALADIE DE GAUCHER.

La maladie de Gaucher, d'abord considérée comme un cancer de la rate, jusqu'au jour où Cornil fit opposition à cette manière de voir, est une réaction réticulo-endothéliale, caractérisée par la présence dans la rate et d'une façon générale, dans tous les territoires du conjonctif, de cellules spéciales dites cellules de Gaucher, cellules conjonctives banales qui se sont rapidement transformées et adaptées à la fonction cholestérinopexique. On a réussi à établir leur relation avec les troubles métaboliques encore mal élucidés dont l'hypercholestérinémie est une des caractéristiques. Bovaird en 1900, Schlagenhauffer en 1907, ont montré que la maladie de Gaucher répond à une hyperplasie systématique de tous les tissus réticulés de l'organisme. Marchand, en 1907, montre que l'hypertrophie du cytoplasme cellulaire relève d'une infiltration par une substance hétérogène, et Epstein et Lieb en 1924 ont montré que cette substance est un composé lipoprotéique-phosphatide accouplé à de la kératine. Pratiquement, nous devons retenir que la maladie de Gaucher répond à un trouble du métabolisme des lipoïdes, et que la grosse rate tra-

duit l'infiltration profonde du système réticulo-endothélial par un produit né de ce métabolisme altéré. Il est utile à ce sujet de consulter les mémoires d'Oberling, d'Oberling et Woringer qui apportent des précisions remarquables sur la maladie de Gaucher chez l'adulte et le nourrisson. Différents points sont à relever : l'infiltration splénique par les cellules de Gaucher occupe les cordons de Billroth et les corpuscules de Malpighi, tandis que les sinus sont plus ou moins respectés. C'est donc surtout la portion réticulaire du système qui est altérée. Le réticulum normal persistant se réduit à des fibres, dont l'ensemble forme des traits parallèles et prend un aspect grillagé. Les cellules endothéliales ne sont pas toutes indemnes : certaines s'infiltrant, se transforment en cellules de Gaucher et tombent dans les sinus. Cette transformation réticulaire peut être totale. Elle peut évoluer vers la formation de foyers alvéolaires en apparence. On doit, en définitive, regarder la maladie de Gaucher comme une affection systématisée du tissu conjonctif réticulo-endothélial, dépassant le cadre des splénomégalias ordinaires. C'est une réticulo-endothéliose généralisée, dans laquelle non seulement le tissu splénique, mais encore le tissu lymphoïde, le tissu myéloïde, le tissu mésenchymateux entier, réagissent. C'est ainsi que l'on a pu observer des formes à localisations multiples, hépatique, osseuse, ganglionnaire, pulmonaire, etc.. Une observation récente de Merklen, Waitz et Warter, en 1933, nous montre une forme pulmonaire avec des cellules de Gaucher dans l'expectoration, avec des foyers

osseux multiples. Enfin, presque toujours chez le nourisson il y a atrophie progressive des cellules pyramidales de la substance grise, dûe probablement à une question d'électivité avec les réactions locales du système, ou peut-être à ce que ces substances lipo-phosphatées n'arrivent plus à se fixer sur les cellules qui les fixent en temps normal, les cellules nerveuses. On ne constate jamais ce fait chez l'adulte.

Cliniquement, la maladie de Gaucher est une affection familiale parfois, à évolution très lente, se manifestant par des troubles dyspeptiques, du subictère passager, des hémorragies sous forme de saignements de nez, de melœna, de purpura. A l'autopsie, on trouve une rate très grosse, à surface lisse, tendue, à parenchyme pâle et homogène. Le foie est gros, dur, souvent scléreux. Microscopiquement les corpuscules de Malpighi sont atrophiés par les cellules de Gaucher, au point de ne plus être reconnaissables. Dans la pulpe rouge, on reconnaît des alvéoles remplies de cellules de Gaucher, histiocytes infiltrés de substances lipoïdiques, et que les auteurs du début, Gaucher, Ramond, Picon, avaient prises pour des cellules épithéliomateuses en raison de l'aspect de leur noyau et de la rapidité de leur développement. Les travaux ultérieurs, à la suite de Cornil, ont rectifié l'erreur : les cellules de Gaucher ne sont nullement des cellules cancéreuses. Ce sont des cellules conjonctives évoluées, nées sur place ou venues d'ailleurs, contenant en leur cytoplasme des vacuoles chargées d'un lipoïde phosphoré. Les travaux de Josselin de Jong, de

Siegenbeck Van Heukelom, de Siegmund, sont formels à ce point de vue. Il existe une relation étroite entre l'apparition de ces cellules conjonctives transformées et l'état des humeurs : l'hypercholestérimie est constante, atteignant souvent 2 g. 50, 3 g., 3 g. 50 et davantage. On cite cependant certains cas où le taux de la cholestérine peut baisser au-dessous de la normale : dans ces cas, la réaction cellulaire aurait dépassé son but.

LA MALADIE DE NIEMANN-PICK.

A côté de la maladie de Gaucher, existent toute une série de maladies similaires se distinguant de celles-ci par des modalités cliniques, par des localisations et une extension différentes, mais relevant au fond du même processus pathogénique.

Il est une maladie congénitale, décrite dès 1914 par Niemann, chez des enfants, qui s'en rapproche beaucoup. Pick montra par la suite qu'il s'agit d'une entité pathologique particulière, et son étude a été reprise par divers auteurs, notamment en France par Coreau, Oberling et Dieust. Cliniquement, la maladie de Niemann-Pick apparaît au cours de la première enfance, et se termine généralement par une mort rapide. Elle se manifeste peu après la naissance par un arrêt du développement physique et intellectuel, par un état fébrile inexpliqué, par une augmentation notable du volume de l'abdomen avec une hépato-splénomégalie importante. Anatomiquement la rate est grosse, de cou-

leur saumonée, homogène à la coupe. Le foie est gros, jaune, diffluent, et présente tout à fait l'aspect de l'atrophie jaune aiguë telle qu'on l'observe dans les empoisonnements par le phosphore. L'aspect général histologique est semblable à celui que l'on a constaté dans la maladie de Gaucher. Le parenchyme normal du foie et de la rate est étouffé par une prolifération intense de cellules vacuolaires. On retrouve d'ailleurs des cellules dans la moëlle des os, dans les ganglions, dans les reins, dans le pancréas et les glandes surrénales. Les vacuoles de ces cellules contiennent une substance grasseuse du type cholestérine et dérivés. La maladie de Niemann-Pick est donc une histiocytose lipoïdique essentielle, qui vient encore montrer le rôle des cellules réticulo-endothéliales dans le métabolisme des lipoïdes.

LA MALADIE DE SCHULLER-CHRISTIAN.

Le syndrome de Schüller-Christian, ou xanthomatose cranio-hypophysaire, décrit par Schüller en 1915, par Christian en 1919, étudié ensuite par Rowland, Sosman, Moreau, Lesné, est à joindre à ce groupe de maladies du système conjonctif réticulo-endothélial. Cette affection est caractérisée par l'association de lacunes dans les os membraneux, d'exophtalmie et de diabète insipide, avec des troubles graves du métabolisme de la cholestérine et des substances similaires. Cliniquement, elle apparaît chez l'enfant entre deux et quinze

ans, rarement chez l'adulte, plus souvent chez les garçons que chez les filles. Elle se manifeste par des tuméfactions molles siégeant le plus souvent au niveau des os du crâne, correspondant radiologiquement à des pertes de substance étendues, de forme circulaire, à des lacunes craniennes. Les yeux deviennent saillants. Il y a de l'exophtalmie, sans lésion du fond d'œil, en rapport avec des tuméfactions craniennes de l'orbite. La taille de l'enfant est inférieure à la normale. Le retard de développement somatique et psychique avec infantilisme est constant. On trouve également un syndrome de diabète insipide caractérisé par de la polydypsie, de la polyurie parfois très importante, avec des troubles humoraux : l'hypercholestérimie est constante : elle atteint deux grammes, trois grammes et davantage. Il y a souvent de la lipoïdurie. On trouve assez fréquemment des xanthomes cutanés, et des taches blanches de la rétine. La mort est la terminaison fréquente de cette maladie, mais on peut constater sous l'influence d'un régime sans graisses ni lipoïdes et d'un traitement endocrinien et radiothérapique, des arrêts prolongés de la maladie, voire même des guérisons véritables avec retour à la normale des altérations osseuses, des troubles somatiques et humoraux. A l'autopsie, on trouve un tissu jaune clair, granulomateux, semi-caséeux, gommeux ou élastique, remplissant les lacunes craniennes et paraissant se continuer avec la dure-mère. La base du crâne, en particulier dans la région hypophysaire, est plus ou moins largement détruite par ce

tissu qui s'étend jusque dans les orbites et les cavités de l'oreille. On trouve des plaques jaunes semblables dans les os des membres, dans les vertèbres, sous le périoste, dans les articulations. L'examen histologique montre dans la thyroïde, les surrénales, le foie, les poumons, la plèvre, etc., une prolifération du tissu conjonctif avec une surcharge lipoïdique, des cellules qui rappellent les cellules écumeuses du xanthome. Les plaques jaunes sont formées par des masses de cellules du type réticulo-endothélial, renfermant des lipoïdes biréfringents et des cristaux de cholestérine. Rowland cite quatorze cas de maladie de Schüller-Christian qui offrent des rapports étroits avec des cas analogues catalogués xanthomes. Il s'agit de xanthomatose viscérale généralisée dans laquelle de nombreuses parties du SRE présentent une surcharge lipoïde ou de l'hyperplasie des cellules lipoïdiques. On trouve ces processus sous forme diffuse dans les cellules interstitielles des divers organes, surtout dans les poumons, le foie, les ganglions, la moelle des os et la rate, ainsi que sous forme de nodules produits aux dépens du tissu conjonctif aréolaire, en particulier de la dure-mère, du périoste, de la plèvre et du péritoine. Ces modifications pathologiques résultent d'un trouble dans le métabolisme des lipoïdes.

D'après Rowland, les lipoïdes et les diverses substances en excès dans les humeurs deviennent pathogènes pour l'organisme. Il y a d'abord irritation des parois vasculaires, puis infiltration des cellules périvasculaires. Les lésions progressent par

suite du blocage du SRE. La réaction hyperplasique représente un effort compensateur de l'organisme qui cherche à débarrasser ses humeurs de substances qu'il ne peut convenablement excréter, et qui l'irritent. Le traumatisme ou l'inflammation peuvent rendre compte de la localisation spéciale dans ces cas. On a souvent invoqué une prédisposition congénitale comme cause de l'excès de lipoides dans les humeurs. Mais ce n'est pas encore prouvé. Cet état semble plutôt résulter de fautes de régime, au même titre que la goutte calcaire ou urique.

LE DIABÈTE GRAS.

Nous trouvons une maladie autrement fréquente que les précédentes, et qui en est proche parente, tout en ayant un caractère assez spécial : c'est le diabète gras. Nous ne serons pas surpris par le nom de cette affection si nous pensons que le diabète, maladie de la nutrition s'accompagne en règle générale d'hypercholestérinémie. Au cours de certains diabètes, on rencontre des infiltrations graisseuses étudiées pour la première fois par W. Schultze : dans la rate, augmentée de volume, les cordons de Billroth sont profondément modifiés. Les corpuscules de Malpighi disparaissent complètement, et de nombreuses cellules réticulaires, vacuolaires ou épithélioïdes, très volumineuses, encomrent la pulpe rouge. Ces cellules sont identiques aux cellules de Gaucher tant par leur aspect morphologique que par les réactions chimiques des

substances incluses dans leur protoplasma : ce sont des éléments conjonctifs réticulaires, infiltrés de graisses neutres, de phosphatides, d'éthers de la cholestérine. On les rencontre non seulement dans la rate, mais encore dans tous les territoires conjonctifs, dans les ganglions, le foie, la moëlle osseuse, dans les capsules surrénales, dans la couche interne des gros vaisseaux. Kusnoki a repris les travaux de Schultze, et au cours de recherches systématiques, a retrouvé ces cellules dans un très grand nombre de cas de diabète. Le nombre des cellules infiltrées est en rapport manifeste avec la concentration des graisses dans le sang. La cholestérinémie expérimentale réalise des images analogues.

A ces démonstrations cliniques s'ajoutent des faits expérimentaux observés par Anitschkow en 1914. Si l'on détermine une hypercholestérinémie expérimentale chez le lapin, on constate que la cholestérine et ses dérivés s'accumulent dans les éléments histiocytaires, surtout dans la moëlle osseuse et dans la rate, parfois dans les ganglions lymphatiques, dans les cellules de Kupffer, dans les tissus conjonctifs lâches et sous la peau. Les lipoides sont fixés exclusivement par des cellules chromophiles réticulo-endothéliales. Ces éléments subissent les mêmes transformations que les éléments observés soit dans les xanthomes, soit dans les maladies de Gaucher, de Niemann-Pick ou de Schüller-Christian, qui ne sont en définitive que des aspects différents d'un même et unique processus de cholest-

térinopexie. Ces cellules représentent la même prolifération du tissu conjonctif irrité : l'hyperplasie du tissu réticulo-endothélial. Cette pathogénie qui attribue un rôle aux réactions cellulaires du système conjonctif réticulo-endothélial peut s'appliquer à d'autres affections caractérisées par des réactions humorales et endocriniennes telles que la goutte urique ou calcaire.

« L'ensemble de ces données dit Oberling, est assez homogène pour permettre des conclusions précises : les rapports entre le SRE et le métabolisme des lipoides sont démontrés par la maladie de Gaucher, par les altérations du SRE dans le diabète gras, par les xanthomes et les xanthélasmas. Ce sont là des lésions de même essence qui représentent des réactions du système provoquée par la cholestérinémie. Elles ne diffèrent entre elles que par leur étendue et leur localisation. »

2) SRE ET PROTEIQUES

AZOTÉMIES TISSULAIRES.

Nos connaissances sur le rôle précis du SRE dans le métabolisme des substances azotées sont assez vagues. On est cependant poussé à admettre, que ce rôle doit intervenir, comme conséquence de la destruction des cellules inutiles, des parasites et des germes, de la pexie des particules albumineuses de toute sorte.

La clinique nous apprend qu'au cours de certai-

nes affections à pathogénie spéciale, on constate une azotémie extra-rénale relevant d'une formation exagérée d'urée dans l'organisme. C'est ainsi que Gilbert, Chabrol, Besnard ont soutenu cette pathogénie au cours des destructions importantes de globules rouges, des ictères hémolytiques, et qu'Ameuille, en 1917, a invoqué le même mécanisme au cours des destructions tissulaires par traumatismes, actes opératoires, brûlures étendues, etc. L'azotémie post-opératoire, bien mise en relief par Legueu, Ambard, Chabanier, Bernard Fey, etc., aurait la même origine. Il est enfin tout un groupe d'azotémies extra-rénales constatées au cours de certaines infections et parasitoses, comme les accès pernicleux palustres, où il y a blocage des éléments histiocytaire par le pigment mis en liberté, destruction importante d'hématies, sans lésion anatomique ou fonctionnelle des reins. C'est en raison de l'existence de ces azotémies extra-rénales, tissulaires, que les chercheurs ont tâché de déterminer le rôle que peut jouer le système conjonctif réticulo-endothélial dans le métabolisme de l'urée, et d'une façon plus générale, des substances azotées.

LÉSIONS D'EXCLUSION.

La clinique nous montre encore une participation importante des cellules conjonctives indifférenciées dans la pexie des substances azotées au cours de certaines maladies de la nutrition. De même que le tissu conjonctif réagit, prolifère et

fixe la cholestérine et les graisses au cours de certaines maladies de la nutrition caractérisées par une exagération du taux de la cholestérine ou des graisses dans le sang, de même on assiste à l'apparition de lésions de fixation analogues chez les uricémiques. Le tophus goutteux est entièrement superposable au tophus cholestérinique. C'est un processus de lithopexie caractérisé par la mise en charge intraprotoplasmique au sein de cellules conjonctives indifférenciées, de substances dont les humeurs sont sursaturées. On retrouve le phénomène général de l'irritation du tissu conjonctif, de la prolifération de certains de ses éléments et de la constitution d'une lésion d'exclusion dont certains auteurs comme Lœper, Paillard et bien d'autres nous ont donné le détail. Ces lésions siègent de préférence à la périphérie, dans les parties molles, bien qu'elles ne soient pas sans analogie avec les lésions constatées au niveau des artères, qui correspondent à un actif processus de lithopexie par les éléments histiocytaires des vaisseaux.

PREUVES EXPÉRIMENTALES.

A ces connaissances assez peu précises sur la pathologie du conjonctif au cours des maladies de la nutrition, viennent s'ajouter des données de laboratoire tendant à mettre en évidence le rôle du système conjonctif dans le métabolisme des substances azotée. Gabbi, par des dosages répétés, a noté l'abondance de xanthine, de créatinine et d'urée

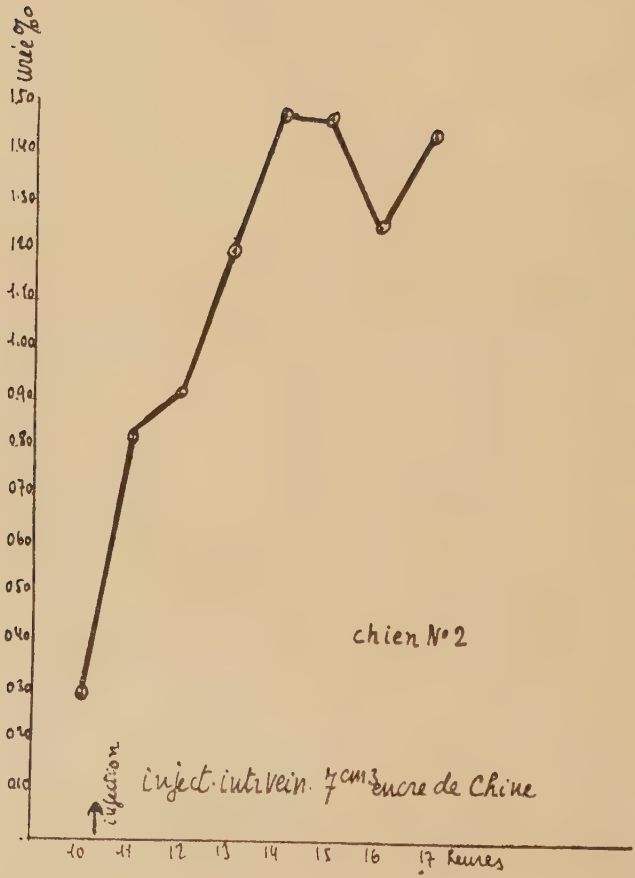
dans la pulpe splénique. Cette richesse en corps azotés est en rapport certain avec la destruction de substances protéïques, de nucléoprotéïdes, dans le tissu splénique, mais cette transformation n'est pas l'apanage de la rate. Elle se réalise dans l'organisme entier, sous l'influence de ferments abondamment répandus, les nucléïnases et les nucléosidases. Horbaczewski avait observé de même la richesse en urée du tissu splénique et la formation particulièrement abondante d'acide urique dans le sang additionné de pulpe splénique. Il avait d'ailleurs signalé le rapport certain de ces faits avec l'activité leucopoiétique et leucolytique de la rate. D'autres auteurs ont porté leurs dosages non plus sur la pulpe splénique mais sur le sang veineux qui en provient, sur le sang des veines spléniques. Béclard, Funke ont ainsi noté l'augmentation du taux des albumines dans le sang veineux splénique. Jolly et Liévin admettent que la rate est un organe de réserve des matières protéïques : l'azote libéré par la destruction cellulaire ne serait pas mis directement en circulation. Il serait emmagasiné dans les mailles du réseau, et ne serait libéré que progressivement au fur et à mesure des besoins de l'organisme.

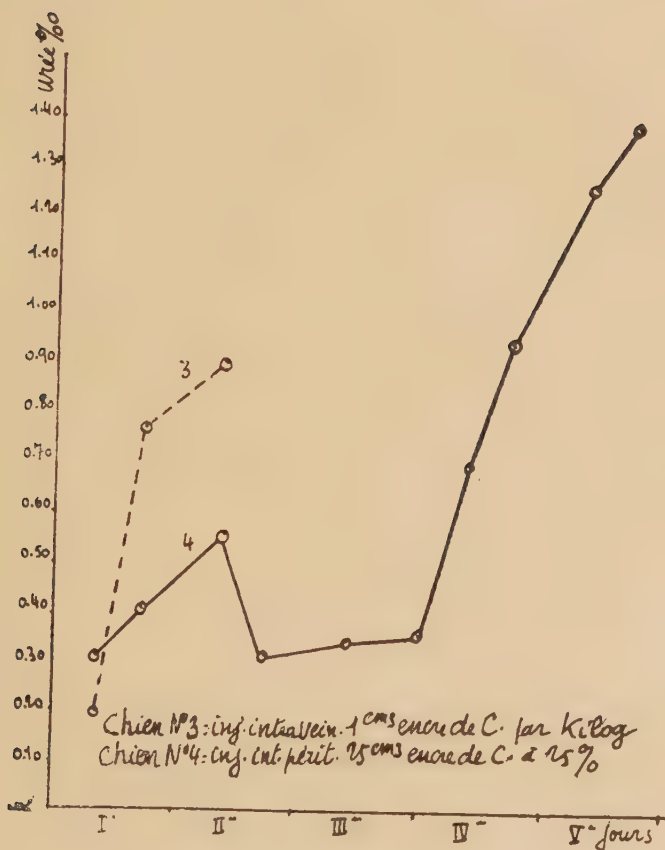
Les méthodes de suppression de la rate et de blocage du système histiocyttaire par des colorants colloïdaux ont également été mises en œuvre pour mettre en évidence le rôle du système dans le métabolisme de l'azote. Dès 1914, Roger et Kronuliski ont montré que la splénectomie apporte de profondes modifications dans la nutrition du chien. Pour

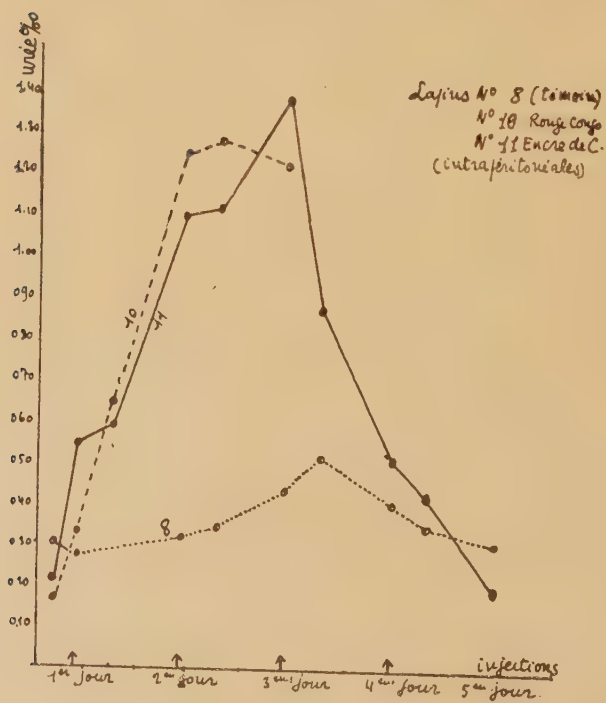
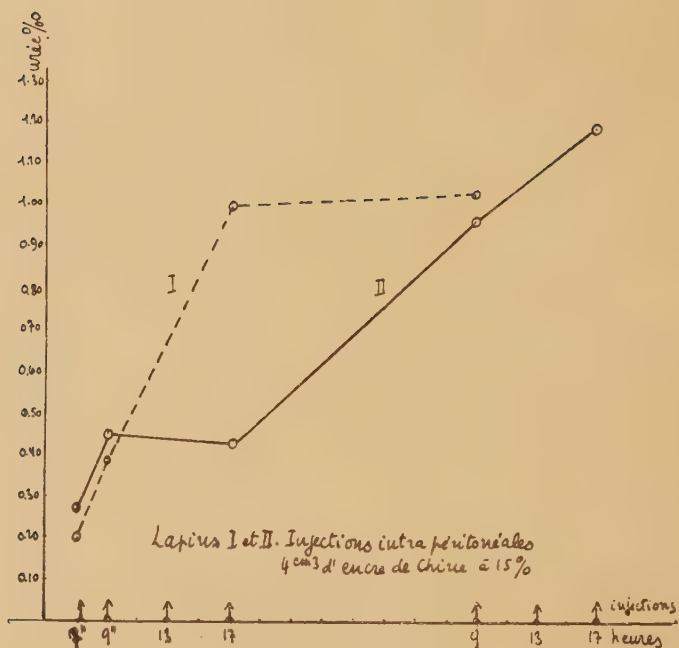
se maintenir en équilibre azoté, l'animal doit ingérer un pourcentage d'azote plus fort que les animaux témoins. Tout se passe comme si la splénectomie diminuait le pouvoir d'assimilation de l'azote, et en d'autres termes, comme si l'amas de tissu conjonctif réticulo-endothélial amputé jouait un rôle important dans ce phénomène d'assimilation. Des auteurs italiens ont repris ces expériences dès 1926. Ponticaccia, Campanacci et Isalberti ont trouvé des résultats analogues : l'azote sanguin subit un fléchissement global constant et non progressif après la splénectomie, léger pour l'azote total, l'azote résiduel et ammoniacal, notable pour l'azote uréique et l'acide urique. Ces modifications durent environ deux à trois mois, s'accompagnent d'une importante perte de poids, d'anémie et de dénutrition. Par la suite, ces phénomènes s'amendent, par le jeu des vicariances, et le métabolisme de l'azote redevient normal, ainsi que le poids et la nutrition générale. Le blocage du système par l'encre de Chine ou les sels d'argent donne des résultats sensiblement identiques, avec toutefois cette différence inexpiquée que le fléchissement de l'azote uréique et résiduel est d'autant moins important que celui de l'azote total est plus marqué. Tous ces faits, mal liés entre eux, semblent cependant accorder à la rate et au SRE un rôle notoire dans le métabolisme des protéiques, rôle qui serait subordonné à l'hémolyse et à la cytolysé. Il était intéressant de poursuivre les recherches dans ce sens. En particulier, Goldrieher et Schermann, partis de la notion d'œdème du foie urémique avec

modification des cellules de Kupffer, ont recherché les relations possibles de cause à effet entre l'altération du tissu réticulo-endothélial et l'azotémie. Or, on sait que le foie élabore de l'urée et que le sang qui sort des capillaires bordés de cellules endothéliales est particulièrement riche en urée. Pratiquant des injections d'encre de Chine à des animaux à élimination rénale normale, ils ont constaté une élévation constante, quoique faible, du taux de l'urée sanguine, avec retour assez rapide à la normale. A quoi est due cette élévation du taux de l'urée ? On pourrait penser que l'urée provenant de la cellule hépatique qui a disloqué les molécules azotées complexes, passe plus facilement dans le sang après lésion de la cellule chromophile. Mais rien ne prouve d'abord que la cellule réticulo-endothéliale soit fonctionnellement diminuée par le blocage. Cette façon de voir est également contredite par les résultats de la splénectomie qui abaisse le taux de l'urée. Buengeler donne une pathogénie possible : dans une culture de tissus, on constate une augmentation des processus vitaux si l'on pratique une injection d'encre de Chine. Le microscope montre que cette hyper-combustion est en rapport avec une pexie et une phagocytose exaltées. Il est plausible que cette exagération des combustions tissulaires détermine une destruction exagérée de matières protéïques du milieu ambiant. Le blocage aurait donc une action stimulante. Sous l'inspiration de M. le Docteur Lévi-Valensi, nous avons repris les expériences de Goldricher et Scherman : nous avons pratiqué sur des lapins et des

chiens des injections d'encre de Chine à des dilutions diverses, mais à des doses beaucoup plus fortes que les auteurs cités. Nous avons de même varié les voies de pénétration du colorant, nous adressant tour à tour à la voie intraveineuse et à la voie intrapéritonéale pour obtenir un blocage général du système ou seulement un blocage régional. L'élimination urinaire de nos animaux était étroitement surveillée et les reins ont toujours été trouvés normaux à l'autopsie, macroscopiquement et histologiquement. Presque à tout coup nous avons obtenu des élévations importantes du taux de l'urée sanguine, dans les heures qui suivaient l'injection, comme en font foi les courbes que nous reproduisons ici. C'est ainsi que nous avons vu le taux de l'urée passer de 0 g. 30 à 1 g. 48 0/00 quatre heures après une injection intraveineuse de 1 cm. d'encre de Chine pure par kilog de poids chez notre chien N° 2, de 0 g. 20 à 0 gr. 91 0/00 chez notre chien N° 3, qui avait reçu la même dose de colorant, et de 0 g. 32 0/00 à 1 g. 40 0/00 chez notre chien N° 4 qui avait reçu une série d'injections intrapéritonéales d'encre de Chine à 25 %. Mêmes constatations sur les lapins qui recevaient des injections d'encre de Chine à des dilutions variables par voie veineuse ou intrapéritonéale. Afin d'éliminer l'influence des prises de sang successives, nous avons fait des prélèvements successifs de sang sur des lapins soumis au même régime alimentaire, mais non injectés d'encre de Chine. Nous avons constaté sur une période de trois jours une augmentation très légère du taux de l'urée, de 0,31 0/00







à 0,93 0/00, dûc vraisemblablement à la concentration résultant de la perte notable d'eau de l'organisme. Les animaux en expérience étaient régulièrement sacrifiés ou mouraient du fait du traumatisme cardiaque par les prises de sang répétées dans le cœur. Les pièces, examinées par M. le Professeur Montpellier, montraient un blocage plus ou moins intense des éléments réticulo-endothéliaux, surtout marqué après injection intrapéritonéale, avec réviviscence marquée de ces éléments. Les reins, avons-nous dit, étaient normaux dans tous les cas présentés, et nous n'avons jamais trouvé d'albumine dans les urines recueillies. Il semble bien, dans ces conditions, que l'urémie obtenue était du type extra-rénal, tissulaire, et qu'il y ait entre le blocage du système et l'augmentation du taux de l'urée sanguine une relation de cause à effet, sans qu'il nous soit possible d'en préciser le mécanisme.

Cette constatation nous mène tout droit à l'explication possible de certaines azotémies constatées au cours de certains accès pernicioeux palustres sans trouble fonctionnel de l'élimination rénale. MM. Benhamou et Lévi-Valensi rapportent un certain nombre de cas de ce genre en 1930, avec examens d'autopsie : la participation rénale leur paraît, dans l'azotémie palustre, hors de proportion avec le taux de la rétention uréique, et ils recherchent dès lors les différentes pathogénies extra-rénales des azotémies infectieuses, et pensent en définitive que « le blocage quasi-expérimental du tissu réticulo-endothélial réalisé par le pigment malarique pourrait bien être en cause ».

3) LE SRE ET LES HYDRATES DE CARBONE

Notre ignorance en cette matière est grande, et le nombre des travaux effectués en ce sens ne semble pas bien élevé. Les rares recherches sur l'intervention du système dans le métabolisme des hydrates de carbone n'ont pas donné des résultats concluants, et ils sont souvent contradictoires. Il était cependant légitime de soupçonner l'intervention du système conjonctif-réticulo-endothélial en raison de la participation importante des éléments histiocytaires dans les phénomènes de la nutrition. C'est ainsi que Demant, par des blocages avec de l'argent colloïdal a pu déterminer une hyperglycémie de 30 à 40 % plus élevée que le taux initial. Par contre, Sterkine et Kerner Pogonjan, usant d'injections répétées de colloïdes divers, encre de Chine, rouge congo, collargol, etc., n'ont jamais pu obtenir la moindre augmentation du taux de la glycémie. L'extirpation de la rate semble avoir donné des résultats plus intéressants : Demant constate une augmentation de la glycémie identique à celle qu'il obtenait par le blocage, mais il est à remarquer que le blocage effectué après splénectomie ne donne plus qu'une élévation médiocre de la glycémie. Montemartini constate, après ablation de la rate chez des animaux et des hommes, une augmentation du glycogène hépatique et de l'hyperglycémie alimentaire. Il pense qu'il y a entre le foie et la rate une synergie fonctionnelle, la rate ayant une influence régulatrice sur la fonction glycogénique du foie. Smetana, enfin, a envisagé les rap-

ports du système avec la substance amyloïde, et il conclue à la formation de cette substance dans les éléments histiocytaires. L'ensemble de ces données est actuellement bien vague, et nous ne les rapportons qu'à titre de renseignement.

4) LE SRE ET LES MINERAUX

LE FER.

Le système conjonctif réticulo-endothélial, et son amas le plus important, la rate, paraissent intervenir dans le métabolisme de certaines substances minérales telles que le fer, le calcium, le soufre, etc.. Il est probable que cette intervention découle de certaines actions plus importantes du système, telles que l'hémolyse, la cytolyse, la phagocytose, la destruction des molécules protéïques, le rôle antitoxique. Ce seraient des sous-produits des grandes fonctions du système.

Le fer des cellules réticulo-endothéliales de la rate provient en majeure partie de l'hémolyse. Mais il semble qu'il provienne aussi de l'alimentation. Le fer n'existe pas toujours sous une forme facile à déceler histochimiquement. Alors qu'en colorant les coupes de la rate on ne peut en trouver que de faibles quantités, l'analyse totale des cendres spléniques accuse une grande richesse en fer, environ 7 g. 30 0/00. Il est difficile de dire sous quelle forme chimique et physique il s'y trouve, et jusqu'à quel point les molécules qui les contien-

ment sont simplifiées dans leur structure. Il est fort probable que le fer existe sous divers états, correspondant à des étapes successives de la désintégration de l'hémoglobine en produits beaucoup plus simples. Le fer, fortement dissimulé dans l'hématine puis dans les nucléines ferrugineuses et dans la ferratine, ne l'est presque plus dans la ferrine. Cette donnée n'est pas seulement théorique. Les composés dans lesquels le fer conserve les caractères métalliques possèdent à un haut degré le pouvoir oxydant. Or, pour Dastre et Floresco, la presque totalité du fer recueilli par le foie se trouve à l'état de ferrine. Ce pigment jouerait donc un rôle important en assurant les oxydations. Cette propriété lui permet également son assimilation et sa réutilisation dans les processus de l'érythropoïèse. A un degré de dégradation de plus, il est entièrement à l'état minéral, sous forme d'hydrate d'oxyde de fer, de sidérine (Quincke), de rubigine (Lapicque et Auscher). Ce fer, libéré sous cette forme par les éléments histiocytaïres hémolysants de la rate est phagocyté par les leucocytes et surtout par les histiocytes libres. Chez les animaux dératés, on voit apparaître, après injection de fer médicamenteux, une sidérose intense beaucoup plus marquée que chez les animaux normaux, ce qui tend à prouver que la rate est un élément important dans l'assimilation du fer. Abelous a étudié les modifications que la splénectomie apporte dans la composition minérale des organismes de deux souris splénectomisées avec comparaison sur deux souris témoins de la même portée et de même poids :

après splénectomie et temps suffisant d'attente, il a incinéré les quatre animaux, et il a trouvé une teneur en fer dans les cendres de 1 g. 8 % chez les souris normales, et de 0,8 % chez les souris splénectomisées. « La faible proportion de fer dans les cendres des animaux dératés est remarquable, et montre bien le rôle important de la rate dans le métabolisme du fer. Si on examine les hypothèses possibles sur la nature de l'intervention de la rate, il apparaît probable qu'au tissu réticulo-endothélial est dévolu une fonction particulière dans l'assimilation et la fixation de tels éléments spéciaux, comme le fer, le potassium, le calcium. » (Abelous). A côté de la rate viennent le foie, où l'accumulation du fer se fait tant dans les cellules de Kupffer que dans les cellules hépatiques proprement dites, puis les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse. En 1927, Leites et Rabiow ont bien montré l'importance du système dans le métabolisme du fer : ces auteurs bloquaient le système par des injections de collargol ou d'encre de Chine et constataient une diminution marquée du fer sanguin, sans aucune modification du nombre des globules rouges. En poursuivant alors le blocage par des injections fortes et souvent répétées, ils voyaient enfin diminuer le nombre des hématies, mais cette diminution n'était nullement proportionnelle à l'abaissement du fer, qui résulte plutôt de l'affaiblissement fonctionnel des cellules de Kupffer. La chlorose aurait comme principal facteur pathogénique un véritable arrêt fonctionnel du système réticulo-endothélial, et principalement des cellules de

Kupffer. Jousset et Granel ont attiré, il y a peu de temps l'attention sur l'intervention possible des éléments conjonctifs du poumon dans cette fonction martiale.

Le fer, accumulé dans les cellules conjonctives du foie et des autres tissus sert au jeu régulier des oxydations intra-cellulaires. Mais il est éliminé en majeure partie par la bile et les urines, ou bien il sert à la synthèse de l'hémoglobine dans les zones sanguiformes. Divers auteurs pensent qu'il est transporté vers la moelle osseuse soit sous forme soluble, soit sous forme colloïdale, inclus dans le protoplasme d'histiocytes desquamés. Eppinger établit ainsi une relation histophysiologique entre la rate, les ganglions, les cellules de Kupffer d'une part, la moelle osseuse d'autre part, entre les centres de l'hémolyse et ceux de l'érythropoïèse.

Nous avons déjà cité la chlorose comme exemple de trouble de la fonction martiale. Il est un autre état pathologique que nous ne pouvons passer sous silence : la sidérose, caractérisée par une surcharge de pigment ocre, et que l'on constate dans diverses altérations du système réticulo-endothélial, en particulier dans le paludisme, et dans les affections qui entraînent une hémolyse considérable, ainsi que dans un certain nombre de cirrhoses hépatiques. Dans ce dernier cas, la sidérose serait dûe, après les travaux de Roque, Châlier et Nové-Josserand, à un trouble splénique primitif, la localisation hépatique du processus morbide n'étant que secondaire. En injectant à des chiens du toluylène-diamine à 3 %, on constate

que l'hémoglobinémie est surtout marquée dans le sang de la veine splénique. En employant des doses minimales, on observe une hémolyse localisée à la rate qui s'infiltre seule de pigment ocre, ne laissant échapper que quelques grains que l'on retrouve fixés dans les éléments conjonctifs du foie. Ainsi, la rate déverse dans la veine splénique soit des hémolysines qui feraient éclater les globules rouges pendant leur trajet de la rate au foie, soit plutôt du pigment ocre que le foie arrête. Dans les états sidérotiques, la quantité de fer contenu dans l'organisme peut ne pas être plus élevée qu'à l'état normal. La différence porte sur la répartition et sur la nature des composés ferrugineux. Le fer est dissimulé dans les conditions physiologiques, tandis qu'il présente les réactions des composés anorganiques dans les cas de sidérose. Le pigment sidérotique provient des hématies lysées. A côté de l'hémolyse ictérogène, il convient de décrire une hémolyse sidérogène, fréquente chez les femmes gravides, et que l'expérimentation met facilement en évidence : il suffit d'injecter du sang dans le péritoine d'un animal. Si on le sacrifie plusieurs mois après l'injection, on trouve de la rubigine dans le foie, la rate, la moelle osseuse, les ganglions paravertébraux et l'épiploon. En opérant ainsi sur des lots d'animaux, à des intervalles plus ou moins rapprochés du début de l'expérience, on arrive à suivre le cycle des transformations de l'hémoglobine qui devient de l'hydrate ferrique dans les éléments conjonctifs de l'organisme. Chez les animaux splénectomisés, cet état de sidérose est beau-

coup plus marqué que chez les animaux témoins, après injection intrapéritonéale de sels de fer. Il semble donc que ces états sidérotiques pathologiques correspondent à une diminution de la valeur fonctionnelle du système réticulo-endothélial, et par conséquent, que le système soit doué d'une fonction particulière dans l'assimilation et la fixation des composés du fer. Dastre pensait que la fonction martiale était une fonction hépatique. Il semble bien prouvé actuellement que cette fonction soit une des activités fonctionnelles du système conjonctif réticulo-endothélial.

LE CALCIUM.

Le calcium est un des éléments minéraux que fixent le plus facilement les éléments conjonctifs indifférenciés. C'est d'ailleurs de ce phénomène de pexie du calcium que résulte la formation de l'os solide et résistant qui constitue la charpente de notre organisme. Le calcium préside encore à toutes les cicatrisations, et remplit de concrétions les vieux tissus cicatriciels, et l'on peut poser en principe général que toute cellule conjonctive irritée chroniquement, en particulier par un phénomène de frottement, réagit en fixant du calcium, en proportion variable. Le SRE fixe non seulement ce sel, mais il semble qu'il préside au cycle de ses transformations et à la calcémie. Abelous, pesant les cendres d'animaux splénectomisés et d'animaux témoins, a constaté une diminution nette du taux

du calcium chez les animaux qui avaient été dératés. Ces animaux présentaient d'ailleurs des troubles nets de l'ossification et de la croissance, et nous avons vu dans la maladie de Schüller-Christian que l'infantilisme et les troubles de l'ossification en étaient des symptômes importants. Il est fort probable que l'infantilisme et le rachitisme souvent notés chez les enfants impaludés jeunes pourraient avoir la même pathogénie. La chaux possède une remarquable action coagulante, et sa présence est reconnue indispensable à la coagulation du sang de même que dans la digestion, à la coagulation du lait par le suc gastrique. Ce fait nous mène à parler du rapport qui existe entre le SRE et la coagulation du sang. Dans toutes les tentatives de classification des maladies hémorragiques, on est conduit à parler de celles qui reconnaissent une origine réticulaire. En 1925, Merklen et Wolf, s'appuyant sur les études de Stephan, pensaient que certaines pertes de sang dépendent du manque d'une substance plus ou moins analogue au thrombogène sécrété par le SRE. Il est prématuré de donner des précisions, mais il semble que l'hypothèse des hémorragies d'origine réticulaire puisse être soulevée, si le système intervient dans le métabolisme du calcium. La pathologie nous apporte d'ailleurs un certain nombre d'exemples de maladies du système histiocytaire compliquées d'hémorragies plus ou moins graves, comme c'est le cas dans la maladie de Gaucher.

SOUFRE.

On a enfin invoqué le rôle de la rate dans le métabolisme du soufre, substance indispensable au bâti chimique de la molécule albuminoïde. Lœper, Decourt et Lesure nous font remarquer que c'est un constituant normal du globule rouge, et qu'il est libéré au cours de l'hémolyse. On peut penser que si le SRE préside en partie à la destruction des molécules protéiques dont l'aboutissant est la libération d'urée, il intervient dans la libération de molécules plus simples à base de soufre. Ce métalloïde pénètre également dans l'organisme par voie digestive, et arrive au foie par les vaisseaux portes ; il subirait de grosses transformations chimiques pour servir par la suite à la neutralisation des poisons par le mécanisme de la sulfo-conjugaison (Wessely). D'après Blanchetierre et Léon Binet, on retrouverait le glutathion en plus forte proportion dans la rate que dans les autres tissus.

AUTRES MINÉRAUX.

Il est infiniment probable que le système conjonctif réticulo-endothélial intervient dans bien d'autres métabolismes dont l'étude est encore à faire, mais qui n'est pas des plus faciles en raison des dilutions extrêmes auxquelles ils se trouvent dans l'organisme le plus souvent : c'est ainsi qu'on peut prévoir qu'il intervient dans celui du manganèse qui a été reconnu par Osborne, Men-

del, Mc Callum et Davis comme un facteur de prolifération cellulaire et d'accroissement des organes, et qui s'associe étroitement au fer. Il serait, selon Gaube du Gers, un facteur essentiel dans la désassimilation des albumines et dans l'uréopoièse, puisqu'il existe un rapport constant entre le poids de manganèse organique et l'azote de l'urée. Il serait également un agent de pigmentation. En ce qui concerne le potassium, Zondek en 1923 a étudié spécialement l'antagonisme qui existe entre lui et le calcium. Pour Schussler, qui avait établi que dans chaque cellule ou tissu il y a une plus grande proportion de sels déterminés, la silice est nécessaire à la fibre conjonctive, le fluorure de calcium à la fibre élastique, le phosphate de magnésium à la fibre musculaire, le sulfate de calcium aux leucocytes, le sulfate de potassium aux éléments cellulaires des vaisseaux, etc. Ce sont autant de produits chimiques dont le cycle ne semble pas étranger à première vue à l'activité métabolique du tissu conjonctif, mais dont on ne sait encore presque rien.

EAU.

Certains auteurs, comme Saxl et Donath, Siegmund, ont enfin invoqué l'intervention du tissu conjonctif réticulo-endothélial dans le métabolisme de l'eau, dans la régulation des échanges hydriques et salins de l'organisme. Ils s'appuient sur le fait que les œdèmes apparaissent toujours dans le tissu conjonctif lâche, soit qu'il soit enflammé par des

agents microbiens ou toxiques, soit qu'il y ait une quantité anormale de chlorure de sodium ou de substances protéiques capables d'appeler l'eau. Les cellules endothéliales en bordure des vaisseaux ou des lacunes interviendraient non comme de simples filtres, de vulgaires membranes semi-perméables, mais bien comme des éléments doués d'une activité vitale, correspondant aux idées du physiologiste allemand Heidenheim, en intervenant activement dans les équilibres acide-base, lipocytiqne, protéinique et minéral. C'est ainsi qu'on a reconnu que les cellules conjonctives des plexus choroïdes, douées de propriétés chromophiles nettes (Goldmann), riches en concrétions formées de sels de chaux et de cholestérine (Faivre), sont les agents actifs de défense du système nerveux central et le lieu de passage de l'eau entre le sang et le liquide céphalo-rachidien et inversement. Le passage de l'eau des réseaux capillaires dans les lacunes interstitielles aurait un mécanisme analogue : la pression osmotique, et un lieu de passage identique, l'endothélium en bordure. Cet endothélium serait un agent de répartition de part et d'autre de la barrière qu'il constitue, des éléments protéiniques, du sel, des graisses, qui déterminent la pression osmotique.

CHAPITRE TROISIÈME

Exploration fonctionnelle du S.R.E.

LES METHODES COLORIMETRIQUES L'EPREUVE D'ADLER ET REIMAN

CHOIX D'UNE ÉPREUVE.

Nous venons de voir comment on a reconnu au système conjonctif réticulo-endothélial un certain nombre de fonctions plus ou moins importantes. On lui assigne un rôle dans la genèse et la destruction d'éléments figurés sanguins, dans la biligénie, dans le métabolisme des graisses, du fer et de certains constituants minéraux de l'organisme, dans la défense contre les microbes, les parasites et leurs toxines, contre les poisons de toute nature qui peuvent compromettre l'harmonie vitale. Pour mesurer la valeur fonctionnelle du système, il semble à priori que l'on puisse s'adresser à l'une quelconque de ses fonctions, comme cela a été pour le foie par exemple. Mais en réalité la plupart des activités métaboliques du SRE sont encore trop mal connues, trop vagues pour être mesurables. Nous n'avons sur elles que des notions qualitatives le plus souvent, rarement quantitatives. Trop de facteurs différents interviennent dans le métabolisme

des graisses et des lipoïdes, par exemple, pour que l'on puisse préciser le degré d'intervention du système. On doit donc, en dernier examen, s'adresser à la fonction la mieux établie du SRE, à la fonction pexique. Diverses méthodes ont été proposées : les unes reposent sur les modifications résultant de suppressions chirurgicales de territoires importants du système, les autres sur des surcharges cellulaires après injection de substances colloïdales colorantes. Ce sont, en particulier, la splénectomie d'une part, les épreuves de blocage et de sur-blocage d'autre part. Ce sont là des procédés de laboratoire possibles seulement sur des animaux d'expérience, qu'on ne saurait appliquer aux humains en clinique courante. Aussi a-t-on recours à des épreuves de pexie qui consistent non plus à bloquer le système, mais plutôt à étudier la vitesse d'élimination du colorant après injection de faibles doses non toxiques. C'est sur ces méthodes que les auteurs ont porté leur attention, et ils ont obtenu des résultats très encourageants, qui légitiment leurs efforts. Grâce à elles, on peut, avec une précision suffisante, se faire une idée sur la valeur fonctionnelle du SRE des patients en clinique, et établir d'autre part des règles sur les rapports qui existent entre la gravité des maladies et l'état du système. On ne doit d'ailleurs avoir aucun regret en abandonnant les techniques auxquelles nous faisons allusion. En effet, la splénectomie, même si elle était applicable en clinique, ne saurait représenter une bonne exploration fonctionnelle du SRE. En effet, enlever la rate n'est pas supprimer le fac-

teur réticulo-endothélial. Des vicariances interviennent rapidement, ne permettant pas une appréciation fine des phénomènes. Les méthodes de blocage, beaucoup plus générales dans leur action, sont des méthodes aveugles. L'idéal recherché est de bourrer toutes les cellules histiocytaïres de particules colorantes, afin de déterminer une paralysie dans son action. En vérité, c'est là une conception bien simpliste du blocage que ne partagent plus la majorité des auteurs modernes, en raison des objections graves qu'elle soulève : le SRE étant un système indéfini, sans limite autre que celle de tout le tissu conjonctif, on ne peut avoir la prétention de bloquer toutes les cellules du système qui se multiplient avec une extrême rapidité aux dépens des éléments indifférenciés du mésenchyme, et on constate en fait que c'est après les injections les plus massives que l'on trouve les processus de « rénovation » les plus intenses. D'autre part, rien ne prouve qu'une cellule bourrée de particules de colorant soit paralysée. Les expériences de contre-blocage, de surblocage, montrent que des cellules déjà bourrées par une première injection d'une substance donnée, se comportent comme des cellules vierges vis-à-vis d'une injection d'une autre substance. Ces considérations nous montrent la vanité des conceptions simplistes du blocage, et sont de graves objections aux méthodes qui en découlent. Il n'en reste pas moins vrai que ces épreuves de blocage restent classiques en physiologie, faute de meilleures. En ce qui concerne les épreuves de pexie, elles ne visent pas au blocage

des cellules. Comme nous l'avons dit, elles n'intéressent que la vitesse de résorption d'un colorant, et elles échappent par conséquent à ces objections.

Les substances employées par les chercheurs, soit pour les blocages, soit pour les épreuves cliniques de pexie, sont extrêmement nombreuses. D'une façon générale, ce sont des substances colloïdales à grosses micelles en suspension dans un milieu liquide, à réaction chimique neutre ou basique de préférence, à polarité électrique neutre ou négative. Afin de mieux les retrouver dans les humeurs, dans les cellules mobiles ou sur les coupes d'organe, on prend de préférence des substances colorantes stables : suie, encre de Chine, sels colloïdaux d'argent, de fer, de platine, de thorium, dérivés benziniques tels que le bleu trypan, le bleu de pyrrhol, le rouge trypan, le rouge congo, le carmin lithiné. On a également employé des émulsions de graisse, des poussières, des parasites, des germes et des vaccins, du sang laqué. Ce sont là des substances employées souvent, et nous ne citons que les principales d'entre elles. Les voies d'introduction sont également très variables, suivant qu'on recherche un effet général ou local, ou qu'on veut imiter un processus morbide : voies intraveineuse, sous-cutanée, lymphatique, intrapéritonéale, digestive, respiratoire, etc.. C'est ainsi que l'on a pu réaliser expérimentalement des anthracoses et des silicoses pulmonaires par inhalation de poussières, et forcer la barrière digestive par ingestion de colorants. Les résultats cherchés sont enfin de deux ordres différents : qualitatifs et quantitatifs. En

clinique, au cours des épreuves de pexie, on ne recherche guère que des résultats quantitatifs, que des chiffres permettant d'apprécier l'intensité ou la rapidité de la pexie de la substance introduite. Un fait assez remarquable est que les différentes méthodes colorimétriques, malgré l'usage de substances très variées, donnent généralement des chiffres identiques, sur un même sujet.

LES EPREUVES CLINIQUES.

Saxl et Donath ont eu recours à une émulsion de graisse à 20 % préparée à Vienne aux laboratoires du Chémosan, et connue sous le nom d'Oléokoniol. Les gouttelettes de graisse sont très fines, et sont visibles seulement à l'ultra-microscope sous l'aspect de points clairs, très réfringents, animés de mouvements Browniens. Ces particules graisseuses sont plus grosses et plus réfringentes que les hémocories physiologiques, que les auteurs éliminent presque complètement en imposant un jeûne de 18 heures au sujet en expérience : les hémocories ne faussent d'ailleurs pas le résultat si l'on a le soin d'en faire une numération préalable. Cette méthode originale a permis à ses auteurs de dresser des tables intéressantes, après expérience sur des sujets normaux et porteurs de maladies diverses. Elle a fait également l'objet d'un certain nombre de travaux critiques en clinique et au laboratoire. Martini, Memmer Leimer, Jaffé et Bermann, Wigand et Heitz ont établi que les gouttelettes graisseuses

sont effectivement fixées par les cellules réticulo-endothéliales fixes et mobiles, exactement comme les parcelles graisseuses qui résultent d'un repas riche en corps gras. Partis de bases sûres, ces auteurs ont pu entreprendre des expériences en série sur des lots de tuberculeux et de malades divers. Les chiffres trouvés sont entièrement superposables à ceux d'Adler et Reiman, qui emploient le rouge Congo. Ils constatent en particulier que la disparition des gouttelettes graisseuses est rapide dans les formes chroniques de la tuberculose, où l'organisme réagit et jugule le processus morbide, lente dans les formes évolutives où l'organisme exténué ne réagit pas. Ces travaux expérimentaux semblent donc indiquer que le pronostic d'une infection est en rapport avec la vitesse d'élimination d'un colloïde injecté, donc avec l'état fonctionnel du SRE. La technique de Saxl et Donath est la suivante : la veille de l'expérience, les sujets sont mis à jeun. Dix-huit heures plus tard, on prélève une goutte de sang au doigt, et l'on y fait une numération des hémocoques à l'ultramicroscope. Puis on injecte de 2 à 4 cm³ d'Oléokoniol dans la veine du pli du coude. Les prélèvements de sang au doigt sont faits une minute après l'injection, puis de 5 en 5 minutes pendant une heure. On procède chaque fois à la numération des particules graisseuses à l'ultra-microscope et les chiffres obtenus rapportés à cent renseignent sur l'intensité de la fixation des particules d'Oléokoniol par le système. L'inconvénient majeur de cette méthode est la réaction passagère, parfois brutale,

de nature anaphylactoïde, qui suit l'injection d'Oléokoniol.

Nous n'insistons pas sur les méthodes diverses d'Eppinger et Stohr qui ont employé le saccharate de fer ; de Rosenthal qui utilisait la phénolphtaléine, etc., pour aborder l'étude de celle d'Adler et Reiman qui jouit actuellement de la plus grande faveur en clinique en raison des multiples avantages qu'elle présente et des sérieux travaux de base dont elle a été l'objet.

L'ÉPREUVE D'ADLER ET REIMAN.

Son principe est toujours le même, mais la substance employée, le rouge Congo, est beaucoup plus maniable que les autres : l'Oléokoniol, avons-nous dit, donne des réactions parfois pénibles pour le patient, et susceptibles de fausser les résultats ; le bleu trypan colore la peau et les muqueuses, le collargol, le platine colloïdal, le saccharate de fer déclanchent souvent des phénomènes de choc, la phénolphtaléine s'élimine par les urines trop rapidement. Le rouge Congo, à l'inverse de ces divers produits, se signale par son inocuité absolue, déjà démontrée par Bayliss il y a vingt ans. Grâce à son très faible pouvoir de diffusion, il ne quitte que très lentement la circulation sanguine, au point que son emploi a été préconisé par Griesbach et divers autres auteurs en vue de la détermination du volume sanguin. En outre, il est stable. Karczag et Panuz ont montré qu'il n'est pas transformé en

leucobase incolore dans l'organisme comme les autres colorants de la série benzinique, ce qui permet sa recherche et les mesures colorimétriques. Chimiquement, c'est un sel sodique de l'acide benzidine-diazo-binaphtylamin-sulfonique. Il se présente sous forme colloïdale en suspension aqueuse et ses micelles supportent une charge électro-négative. Il présente donc toutes les qualités requises pour une bonne fixation par le tissu réticulo-endothélial. La technique d'Adler et Reiman est la suivante : ils font chez l'homme à jeun une injection intraveineuse de 12 cm³ de rouge Congo à 1 %. Ils prélèvent un tube de sang au bras opposé 4 minutes, puis 60 minutes après l'injection et dosent dans le sérum obtenu par centrifugation la matière colorante au colorimètre. Le degré de rétention du colorant est mesuré au moyen d'un coefficient qui exprime le pourcentage de colorant encore en présence dans le sang une heure après l'injection, la quantité présente à la quatrième minute représentant le taux initial. Adler et Reiman ont trouvé des coefficients de rétention variant entre 50 et 70 % chez le sujet normal. Les coefficients plus élevés, entre 70 et 90 %, ont été trouvés au cours d'états infectieux divers, d'affections hépatiques avec ictère, de maladies de cœur décompensées, après splénectomie, tandis que les coefficients très élevés, entre 90 et 100 % ont été constatés uniquement dans des maladies infectieuses très graves, à pronostic sombre. Ces auteurs admettent que l'épreuve au rouge Congo peut donner des indications utiles sur le pronostic des infections : un coefficient de

rétenion bas indique une activité suffisante du SRE et pose un pronostic favorable, un coefficient élevé étant au contraire l'indice d'un fonctionnement défectueux du système, et permettant de poser un pronostic réservé ou fatal. Les résultats d'Adler et Reiman sont entièrement superposables à ceux d'Eppinger, de Rosenthal, de Saxl et Donath.

LES VARIATIONS DANS L'ÉLIMINATION --- DES COLORANTS. ---

Il est toujours utile quand on s'adresse à une épreuve fonctionnelle, de connaître tous les facteurs susceptibles de faire varier ses résultats, d'en aborder l'étude expérimentale. Déjà, Bennhold avait étudié dans un grand nombre de cas les facteurs de variations dans l'élimination du rouge Congo, mais sans établir de rapport avec l'activité du SRE. Sa contribution est cependant importante, car il avait constaté une accélération considérable de la disparition du colorant dans les dégénérescences amyloïdes, due à l'affinité spéciale de la substance amyloïde pour le rouge Congo. Il avait, par contre, signalé la lenteur de l'élimination de ce colorant au cours de certaines affections hépatiques et urinaires. Ninomiya a également constaté cette lenteur d'élimination dans certaines affections hépatiques sans modification apparente du SRE, dont il soupçonnait déjà le rôle pexique. Schellong et Eisler signalent le même phénomène dans

les cas d'obstruction du cholédoque, et ils en concluent que l'on doit tenir compte de la valeur de l'écoulement biliaire dans les épreuves au rouge Congo.

PRÉCISIONS EXPÉRIMENTALES.

Avant de livrer définitivement ces épreuves à la clinique, un auteur belge, Dieryck, a pensé qu'il fallait en approfondir les bases expérimentales autrement que par des constatations cliniques, et il a étudié en physiologiste les quotients d'élimination chez un individu au cours de diverses épreuves, et sur des lots d'individus. Il a méthodiquement recherché les voies d'élimination du colorant, et déterminé l'influence du foie, de la rate, du blocage, de la splénectomie et de diverses drogues sur l'épreuve. Pour ses recherches, il s'est adressé au lapin, et il a utilisé les deux méthodes classiques d'investigation du SRE : le blocage et la splénectomie, sans perdre de vue les graves objections qu'on peut leur faire. Il a injecté dans la veine du rouge Congo Merck en solution à 10 % dans de l'eau physiologique, à raison de 10 milligrammes par kilog de poids de l'animal : c'est là une dose six fois plus forte que celle qu'emploient Adler et Reiman, mais il a été conduit à utiliser des doses massives en raison de l'élimination extrêmement rapide du rouge Congo chez le lapin. Il effectuait le dosage colorimétrique sur le sérum d'après la technique employée par Rosenthal pour le dosage de la tétrachlorophénolphtaléine. Il comparaît dans un

bloc de Walpole le sérum prélevé avant l'expérience avec celui d'après l'injection, mélangés à de l'eau distillée, les différents liquides étant répartis dans de petits tubes à hémolyse. L'hémoglobine était éliminée par l'examen spectroscopique. Il ne tenait pas compte de la fibrine qui ne retient le colorant que dans des proportions infimes. Chez le sujet normal, la quantité de rouge Congo injectée disparaît du sang en 120-150 minutes environ. Des prélèvements de sang (2 cm³) étaient faits aux 30^e, 60^e et 90^e minutes après l'injection. Dieryck exprime la rapidité de la disparition du rouge Congo par le pourcentage du colorant éliminé de la 30^e à la 90^e minutes, la concentration à la 30^e minute étant prise comme point de départ : c'est le quotient d'élimination, qui varie dans le même sens que l'activité du système éliminateur, contrairement au coefficient d'Adler et Reiman qui, exprimant la rétention du colorant, varie en sens inverse. En mesurant la vitesse d'élimination du colorant, Dieryck se met en outre à l'abri des erreurs qui peuvent résulter des variations du volume sanguin d'une épreuve à l'autre. En ce qui concerne le choix du moment du prélèvement du sang, la plupart des auteurs effectuent la première prise de sang 4 minutes après l'injection, supposant que le colorant est alors uniformément réparti dans le sang, et que l'élimination n'a pas encore pu commencer. Dieryck préfère prélever le sang aux 30^e et 90^e minutes, moments entre lesquels s'élimine normalement plus de la moitié du colorant. Cela ne présente aucun inconvénient puisqu'il recher-

che, non pas le taux de colorant restant, mais la vitesse de son élimination. A titre de vérification, un prélèvement peut être effectué à la 60^e minute.

Opérant dans ces conditions, Dieryck a pu constater sur un lot de cent lapins normaux que le quotient d'élimination varie dans 88 % des cas entre 65 et 80. Ces épreuves répétées sur un même animal normal, montrent que le quotient varie fort peu d'une épreuve à l'autre, ce qui semble prouver que la capacité de fixation du SRE est sensiblement égale à elle-même et n'est guère modifiée par des injections successives. Le quotient ne varie pas spontanément. Certaines circonstances comme la gestation, la splénectomie produisent toutefois des perturbations transitoires.

VOIES D'ÉLIMINATION DU ROUGE CONGO.

C'était la grosse question à résoudre en vue de la connaissance complète des facteurs capables de faire varier les vitesses d'élimination du colorant injecté. Lepehne avait, le premier, montré que chez l'homme le rouge Congo injecté dans la veine était déjà décelable après 35 minutes dans la bile recueillie par tubage duodénal. Oka retrouvait de même la presque totalité du colorant dans la bile du chien. Ninomiya retrouvait 78 % du rouge dans la bile du chien, 85,5 % dans celle du lapin pour des doses de 1 milligramme par kilog de poids. Dieryck, voulant étudier l'importance de cette voie d'élimination, effectue une série d'expériences

portant sur le moment d'apparition du rouge Congo dans la bile, et sur le pourcentage de colorant éliminé. Il trouve le colorant entre la 5^e et la 7^e minutes après l'injection intra-veineuse, et il constate que la concentration du rouge Congo dans la bile croît rapidement après le début de l'élimination biliaire, la concentration maxima étant atteinte après 47 minutes dans 20 % des cas, à la 60^e minute dans 60 % des cas et vers la 150^e minute dans les 20 cas restants, pour se maintenir au taux maximum durant 2 à 6 heures, dans la majorité de cas. La courbe retombe ensuite progressivement, et le colorant devient optiquement indosable vers la douzième heure.

Si le foie semble être la voie normale d'élimination du rouge Congo, d'après ces expériences, il ne semble pas qu'il en soit de même pour le rein, chez le sujet normal. En effet, si Bennhold avait signalé une élimination exagérée au cours de certaines néphroses, il s'agit là d'un trouble particulier. Chez l'individu normal, Oka, Ninomiya, ne sont pas parvenus à déceler le rouge Congo dans l'urine au cours de leurs expériences sur les chiens et les lapins. Dieryck, reprenant ces recherches, ne trouve que des traces indosables dans l'urine et pense qu'il n'y a guère plus de 4 % de colorant qui s'élimine par cette voie. D'autre part, son quotient n'est pas modifié le lendemain d'une double néphrectomie. Il semble donc que l'excrétion du rouge Congo se fasse presque exclusivement par le foie, et que l'élimination rénale, si elle existe, soit peu importante. On peut dire que 20 ou 30 %

du colorant sont éliminés par la bile durant les sept heures qui suivent l'injection d'une dose de 10 milligrammes par kilog de poids corporel. L'élimination se ralentit ensuite progressivement et a pu être suivie jusqu'au quatrième jour. Dieryck a, en outre, pratiqué une série d'expériences pour mieux mettre en lumière l'action du foie dans l'élimination du rouge Congo : en particulier, le rôle des modifications de l'écoulement biliaire et des cellules hépatiques dans les variations du quotient. Les avis sont, en effet, très partagés. Adler et Reiman admettent que l'injection de rouge Congo n'est pas un test de la fonction chromagogue du foie. Ninomiya soutient la théorie inverse. Pour trancher la question, Dieryck étudie l'effet des ligatures du cholédoque, des injections de liquide sous pression dans les voies biliaires et de l'hépatectomie partielle sur l'épreuve au rouge Congo, ainsi que celui de deux puissants cholagogues, l'huile de Haarlem et l'atophanyle. La suppression de l'écoulement biliaire entraîne un retard immédiat de la disparition du rouge Congo, le quotient diminuant de plus de 20 unités immédiatement après la ligature. Ce résultat concorde entièrement avec les données de Schellong et Eisler, mais ce retard croît notablement durant les jours qui suivent la ligature. L'injection sous pression de liquide physiologique dans le cholédoque amène le même résultat. Ce procédé empêche toute excrétion du colorant par la cellule hépatique. Mais il réduit également sans toutefois la supprimer, la fonction chromopexique de la cellule de Kupffer. L'extirpation

de portions importantes du foie retarde d'une façon considérable la disparition du colorant. La suppression des $\frac{4}{5}$ de la masse hépatique réduit environ des $\frac{2}{3}$ la vitesse de disparition du rouge Congo.

Ces expériences montrent que la suppression, soit d'une grande partie du foie, soit de sa sécrétion biliaire entraînent un retard dans l'élimination du colorant. Il était juste de supposer que l'action des cholagogues, accélérant cette sécrétion biliaire, devaient entraîner une accélération parallèle de la disparition du colorant. Il n'en est rien, semble-t-il: l'huile de Haarlem, pas plus que l'atophanyle, n'ont amené de modifications sensibles de la vitesse d'élimination du colorant, probablement parce qu'ils n'agissent pas sur l'élément réticulo-endothélial du foie.

L'intervention du facteur hépatique étant ainsi mise en évidence tant par des données cliniques que par des expériences, il restait à rechercher le rôle joué par la rate, et par certaines drogues susceptibles de modifier le SRE. La splénectomie exerce fréquemment une action inhibitrice sur la vitesse de disparition du rouge Congo. Cependant, Dieryck a constaté plusieurs fois un effet paradoxal d'accélération de cette vitesse d'élimination du rouge Congo, qui peut s'expliquer par une violente réaction des éléments restants du tissu conjonctif réticulo-endothélial, en particulier par les cellules de Kupffer et les endothéliums vasculaires, réaction qui dépasserait son but de compensation. La thyroxine accélère notablement la dispari-

tion du rouge Congo. Au contraire, l'adrénaline, l'éphédrine, la pilocarpine, l'acétylcholine, l'ergotamine, l'atropine et l'histamine la ralentissent. Ce sont les débuts d'une étude de la pharmacologie de certaines substances sur le SRE, qu'il serait intéressant de poursuivre en vue d'applications thérapeutiques.

VALEUR DE L'ÉPREUVE.

L'épreuve au rouge Congo est-elle en définitive une épreuve fonctionnelle du SRE ? Telle est la question finale de grande importance que ne pouvait manquer de se poser un auteur tel que Dierckx, envisageant l'importance relative des facteurs qui interviennent dans la fixation et la disparition du colorant. Il faut d'abord reconnaître que les cellules réticulo-endothéliales sont capables de fixer le rouge Congo sous la forme granulaire, soit par de simples examens macroscopiques, soit par des coupes fines après congélation. Sur ce point, à peu près tous les auteurs sont d'accord. Beaucoup plus importante est la question des variations de vitesse de disparition du colloïde. C'est ici qu'interviennent les facteurs hépatiques, extra-hépatiques, capillaires et rénaux. Nous avons déjà vu que le facteur rénal est négligeable et qu'il faut des réactifs très sensibles pour mettre le rouge Congo en évidence dans les urines. Le rôle des capillaires périphériques est plus délicat à établir : si le rouge Congo peut traverser la paroi des veines de la langue de la grenouille, s'il peut apparaître dans le

liquide d'œdème d'un néphritique, il n'en reste pas moins établi que ce sont là des issues exceptionnelles, et la meilleure preuve du rôle minime joué à l'état normal par les capillaires dans la disparition du rouge Congo est donnée par Katsura qui montre que le colorant injecté dans le péritoine se résorbe non par voie sanguine, mais par voie lymphatique. Stern, Belkina et Zlatowierow ont montré qu'il ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien. Il est donc établi qu'à l'état normal la barrière capillaire est imperméable au rouge Congo et à tous les colorants colloïdaux d'une façon générale, mais qu'elle peut les laisser filtrer dans certains états expérimentaux, après la castration, la thyroïdectomie, la splénectomie ou au cours de l'inflammation.

Pour Dieryck, le nœud du problème de la signification de l'épreuve du rouge Congo réside dans la détermination de la part qui revient aux cellules réticulo-endothéliales du foie, et aux cellules parenchymateuses hépatiques dans la fixation du colorant. Les expériences d'hépatectomie partielle prouvent, en effet, le rôle prépondérant du foie dans le résultat de l'épreuve. Cette question remet en discussion le problème de l'intervention du SRE dans les différentes épreuves proposées pour l'étude de la fonction chromagogue du foie, intervention démontrée par une série d'expériences de Saxl et Donath, de Schellong et Eisler, de Wolf et Neel, d'Adler et Eidel, de Tada et Nakashima, de Fiesinger, Olivier et Castéran, de Dieryck. L'importance de la rétention consécutive aux obstructions des voies biliaires et aux atteintes spontanées ou

expérimentales du parenchyme hépatique fait toutefois ressortir l'importance du facteur écoulement biliaire et excrétion par la cellule parenchymateuse dans le résultat de ces épreuves. L'épreuve du rouge Congo est apparemment soumise aux mêmes influences que les précédentes, phénoltétrachorephtaléine, azorubine S, rose bengale, etc.. L'obstruction du cholédoque produit une rétention immédiate du rouge Congo qui s'accroît les jours suivants. Les injections bloquantes pour le rose bengale le sont aussi pour le rouge Congo. Les doses de caséosan et de thyroxine qui stimulent l'élimination du rose bengale, accélèrent aussi celle du rouge Congo. Ces données montrent la double intervention des facteurs écoulement biliaire et SRE dans l'épreuve d'Adler et Reiman (Dieryck). Mais il arrive un moment où l'analogie entre le rouge Congo et les autres colorants cesse : l'élimination du rose bengale par les voies biliaires est beaucoup plus rapide, et quand le rose est devenu indosable, il ne s'est guère éliminé plus du quart du rouge Congo. Ce fait montre que le facteur tissulaire joue pour le rouge Congo un rôle prépondérant, alors qu'il est minime pour le rose. Etant donné la lenteur relative de l'élimination du rouge Congo par le foie, l'intense rétention dans le sang après l'hépatectomie partielle ne peut être attribuée à la suppression d'un émonctoire : il faut plutôt penser à la suppression de la plus grande partie du réservoir où s'accumule le colorant après sa sortie du courant sanguin avant son élimination par la bile.

Reste dès lors à déterminer si c'est la cellule étoi-

lée qui joue seule le rôle de réservoir pour le colorant, ou bien si la cellule hépatique intervient également comme agent de mise en réserve du colorant. Par des coupes histologiques après injection de colorants colloïdaux acides, on sait que la fixation revient presque entièrement aux cellules réticulo-endothéliales du foie. Les granulations, nombreuses dans les cellules de Kupffer, sont rares dans les cellules hépatiques, même au cours d'injections répétées. Le rouge Congo, qui existe sous forme de micelles colloïdales, est fixé par la cellule de Kupffer. Le rose bengale, colorant cristalloïde, passe intégralement dans la cellule hépatique, qui l'élimine promptement, et c'est dans cette différence de constitution physique que réside toute la différence de comportement entre ces deux colorants. Le rouge Congo, produit colloïdal, est fixé dans la cellule de Kupffer et ne passe dans la cellule hépatique que dans la mesure où le permet la perméabilité de la barrière réticulo-endothéliale, perméabilité qui peut varier suivant les circonstances. Quant au rôle du SRE extra-hépatique dans l'épreuve, il ne concerne que les cellules histiocytaires en bordure des vaisseaux de la rate, de la moelle osseuse, des petits territoires réticulaires disséminés dans le mésenchyme. Ils ne jouent qu'un rôle négligeable (Dieryck).

De cet exposé, nous devons retenir que l'élimination du rouge Congo, et de tous les colorants colloïdaux en général, injectés dans le sang, dépend pour la plus grande part de l'activité fonctionnelle

des cellules réticulo-endothéliales, et tout particulièrement des cellules de Kupffer. C'est dans la mesure où nous tenons compte des divers facteurs de variation de l'élimination des colloïdes — facteurs physiologiques, morbides ou expérimentaux — que nous pouvons considérer l'épreuve au rouge Congo et les épreuves similaires comme des moyens sérieux d'investigation de l'activité fonctionnelle du SRE. Cette conclusion légitime l'usage que l'on fait de ces épreuves en clinique depuis quelques années.

CHAPITRE QUATRIÈME

Le rôle du système réticulo-endothélial dans les défenses de l'organisme

PRÉAMBULE.

Le pouvoir phagocytaire intense des éléments réticulo-endothéliaux, leur aptitude à élaborer des ferments, à neutraliser certains poisons, à intervenir dans quelques métabolismes tels que celui de la cholestérine, nous font supposer que ces cellules ne demeurent pas inertes en cas d'infection ou d'intoxication, et qu'elles interviennent à un degré plus ou moins considérable dans les phénomènes complexes de la défense de l'organisme. Afin de mettre en évidence leur rôle considérable dans ces processus, il n'est pas inutile de revenir sur certaines définitions de conflit, de terrain, de germe, de toxique, et de décrire dans leurs grandes lignes les moyens offensifs et défensifs des facteurs en présence l'un de l'autre au cours de la maladie toxico-infectieuse.

LE TERRAIN.

L'importance du terrain sur lequel se déroule le conflit est connue depuis longtemps. Après avoir négligé ce facteur pendant un certain temps, les médecins modernes ont dû revenir à la vieille constatation d'Hippocrate, qu'il faut avoir égard non seulement aux circonstances générales, mais aussi aux circonstances particulières ou individuelles des maladies. « Ce qui fait la difficulté de la médecine, ce n'est pas la diversité des maladies, mais la diversité des sujets sur lesquels elle opère » (Hoffmann), et Pasteur aurait dit à son lit de mort que « le germe n'est rien ; c'est le terrain qui est tout » pour réagir contre les graves erreurs de ses disciples. La notion de terrain se définit par la comparaison même qui lui a valu ce nom. On sait qu'une graine ne germe pas sur n'importe quel sol : l'anémone pulsatille ne pousse que sur du terrain siliceux, sec, éventé. La belladone, sur des terrains calcaires, humides. Il suffit de faibles traces de métal pour arrêter toute végétation, et les prospecteurs de mines devinent dans un sol stérile la présence de certains gisements. Les cultivateurs savent empiriquement que certains champs sont favorables à telle culture et non à d'autres, et que cette spécialisation varie avec le temps. Si les agronomes éprouvent une grosse difficulté pour définir les caractéristiques du terrain en rapport avec ses aptitudes au développement des espèces végétales, à plus forte raison est-il difficile de définir le terrain biologique par rapport à la maladie, car il

s'agit d'un élément en voie de perpétuelle transformation pour lequel les explorations chimiques, physiques, histologiques et biologiques sont singulièrement plus ardues, les facteurs inconnus ou non mesurables étant encore trop nombreux. On peut toutefois tenir compte dès aujourd'hui d'une foule de notions, actuellement à l'ordre du jour, pour définir analytiquement le terrain biologique : immunité microbienne, cellulaire et humorale, allergie et anaphylaxie, accoutumance aux toxiques, hérédité fonctionnelle, passé pathologique, syndromes endocriniens, équilibre vago-sympathique, acidose et variations du Ph humoral, minéralisation de l'organisme, équilibre diastasique, état colloïdal des humeurs, métabolisme basal, sexe, âge, psychisme, etc.. Il est bien d'autres notions sans aucun doute que nous ne soupçonnons même pas. Nous ne retiendrons parmi ces facteurs constituant le terrain que ceux qui entrent dans le cadre de l'activité du tissu conjonctif RE.

L'organisme, pour maintenir son équilibre vital, doit à tout instant se défendre contre une multitude de facteurs externes ou internes qui tendent à le déborder : agents physiques, agents chimiques, cristalloïdes, agents animés, microbes, parasites, etc.. Forcés de nous limiter, nous n'envisagerons que la défense contre les agents animés et les toxiques, en tâchant toujours de mettre en évidence l'intervention du tissu réticulo-endothélial, dans le cadre de nos connaissances, qui ne sont malheureusement pas toujours très précises ou très étendues.

LA DÉFENSE CONTRE LES AGENTS ANIMÉS.

LE GERME.

Le germe, microbe, ultra microbe ou parasite, est un être vivant qui se nourrit, respire, sécrète, se reproduit. On considère généralement que ce qui différencie les espèces anodines des espèces pathogènes est une simple question d'adaptation réciproque du germe à l'hôte infecté.

Les germes agissent rarement par simple acte de présence. Leur action est infiniment plus complexe. Ils sécrètent généralement des poisons bactériens dont les plus typiques et les mieux connus sont ceux des bacilles diphtériques, tétaniques, botuliniques. Ce sont des substances très complexes, peu définies chimiquement de nature protéique, généralement délicates, sensibles au chauffage, précipitables par l'alcool, le sulfate ammonique, adhérant volontiers aux précipités minéraux comme les ferments. Les toxines manifestent souvent une affinité nettement élective pour certains tissus : les toxines tétanique et diphtérique agissent sur le système nerveux, la toxine dysentérique sur le gros intestin, etc.. D'autres, connues sous le nom d'agressines, s'attaquent aux cellules sanguines, aux leucocytes en particulier, qu'ils paralysent : Bail a découvert cette agressine dans les exsudats et les œdèmes inflammatoires. Injectée seule à un animal, elle serait inoffensive, mais associée à une dose minime non mortelle de microbes, elle permettrait à ceux-ci de proliférer et aggraverait de ce fait

l'infection. On a tenté en partant de l'agressine de déterminer une immunité consistant en antiagressines. Aux toxines s'ajoutent les endotoxines, poisons bactériens inclus dans le protoplasma des germes, qui se libèrent au moment de l'éclatement de ceux-ci, et seraient responsables de graves accidents. La virulence des germes est en grande partie liée à la toxicité des poisons sécrétés. Fort heureusement, ce ne sont pas toujours les germes les plus virulents qui se répandent le plus facilement dans l'organisme, et l'on connaît le cas des bacilles hautement toxiques de la diphtérie et du tétanos qui ne peuvent se développer qu'en des foyers limités. Ici intervient la faculté d'adaptation des microbes, qui n'est pas fonction de la virulence.

Les microbes se défendent contre l'organisme de différentes manières. Soit par production de capsules, de gâines, bien révélables par les colorants, qui n'existent pas dans les cultures. De tels microbes deviennent invulnérables, et forcent l'organisme à un effort supplémentaire. Certains microbes échappent aux phagocytes en les empoisonnant : le staphylocoque secrète une leucocidine qui lyse les leucocytes. Les bacilles de Koch, morveux et pestaux, ont des propriétés nécrotiques très nettes. L'extrême mobilité de certains germes leur permet d'esquiver l'attaque des phagocytes : certains vibrions cholériques sont doués d'une vitesse extraordinaire qui déroute les leucocytes. Ils résistent enfin par une certaine indifférence envers les sucs leucocytaires : c'est le cas du gonocoque, du bacille de Koch, du tréponème pâle, des spores

tétaniques, des leishmanias. Ce caractère explique le microbisme latent.

Ces généralités sur la physiologie des microbes nous montrent que le rôle de l'organisme qui se défend est complexe. Il doit non seulement détruire directement les germes et neutraliser leurs poisons, mais encore modifier ses humeurs afin de rendre le milieu peu propice à leur développement.

LA DÉFENSE INTÉGRALE.

Les exemples d'immunité naturelle sont nombreux. On peut les ramener à des cas d'espèce, de race, d'individu, d'âge, de profession. Certaines maladies des animaux ne sont en aucune manière transmissibles à l'homme et inversement : c'est ainsi que la clavelée des moutons n'a jamais atteint un homme, comme si l'organisme humain était si différent de l'organisme ovin que le germe ne puisse s'y développer. Mais les différences s'observent aussi entre les animaux de même race : les moutons algériens sont réfractaires au charbon et les moutons de Bretagne à la clavelée. On observe des faits semblables parmi les hommes : les nègres sont réfractaires à la fièvre jaune, dit-on, et même dans les pays où la maladie est endémique, on a coutume de dire qu'une goutte de sang noir est le meilleur des préservatifs. Il existe aussi des immunités individuelles : comment expliquer autrement le fait que, au cours de certaines épidémies très sévères de caserne ou d'école, certains individus échappent.

pent au contagé ? L'âge intervient également : on n'a jamais vu un vieillard atteint de teigne, et il serait bien exceptionnel qu'un nourrisson présentât un rhumatisme articulaire aigu. Enfin, certaines immunités personnelles sont absolument irréductibles, telle l'immunité fréquente des médecins ou de tous ceux qui soignent les malades à l'égard des maladies épidémiques. Ce sont là des organismes réfractaires qui se défendent bien, et l'on pourrait croire qu'il s'agit d'une immunité innée, statique, si des faits nombreux ne venaient nous montrer que cette résistance à la maladie est très relative. En effet, on connaît un certain nombre d'influences déprimant l'immunité naturelle. Le surmenage, la débilitation, le jeûne, les écarts de température, les contusions, les troubles de certains métabolismes sont souvent la cause des fléchissements de l'immunité naturelle, et Pasteur a démontré qu'en refroidissant une poule on peut lui inoculer avec succès le charbon. Nous pensons de même que pour surmonter une immunité naturelle cependant bien prononcée, il suffit souvent d'élever notablement la dose de germes inoculés, de s'adresser à des microbes à virulence extrême, ou de choisir convenablement la porte d'entrée. C'est ainsi qu'en portant le tréponème pâle sur le testicule du lapin, on peut lui inoculer la syphilis et qu'en lui faisant absorber de la bile, on peut lui faire contracter la fièvre typhoïde. Dans ces derniers cas, on a vaincu l'état réfractaire local, sur lequel nous aurons à revenir.

En analysant ces cas de fléchissement de l'immunité naturelle, on se rend compte en partie du

mécanisme de cette immunité. Il ne s'agit absolument pas d'un état réfractaire inné, d'une incompatibilité absolue entre l'organisme et le germe, mais bien d'une immunité due à la mise en jeu d'un certain nombre de facteurs biologiques. On peut considérer que les animaux en général, et l'homme à un degré extrême, possèdent des processus de défense superposés, de telle sorte que toute intoxication ou infection tend à être localisée aux couches extérieures, et ne deviennent dangereuses que lorsqu'elles atteignent les organes essentiels centraux. Pour éviter cette progression centripète, une série de filtres, d'organes de défense, sont interposés. Toutes les cellules, tous les viscères participent à la lutte. La peau et les muqueuses, couches les plus externes, ont un rôle primordial dans cette fonction de protection. Ce ne sont vraisemblablement pas les cellules épithéliales qui interviennent dans cette immunité locale, mais bien les cellules du système qui se trouvent immédiatement au-dessous, et en connexion intime avec elles, qui assurent la destruction des germes tant par phagocytose que par élaboration de ferments et d'anticorps. Elles sont d'ailleurs assistées dans cette œuvre par des phénomènes vasomoteurs qui ont pour résultat d'amener des phagocytes sanguins et de déterminer des sécrétions qui balayent les germes. On peut de même envisager une défense du tube digestif, assurée par des sécrétions et par la présence de formations lymphoïdes sous-jacentes, une défense génito-urinaire, une défense hépatique, etc.. Si les germes réussissent à franchir ces

filtres périphériques, ils tombent dans le milieu intérieur qui n'est pas propice à leur développement, et ils se heurtent aux défenses internes assurées à la fois par les phagocytes et par certaines propriétés des humeurs, les anticorps. La mise en jeu de ces défenses est automatique. L'individu n'en a pas conscience. Le conflit est rapidement mené et reste occulte. L'organisme s'assure une victoire rapide avec un minimum de dégâts et l'infection n'a pas lieu. Cette organisation défensive, dite immunité naturelle est la conséquence d'une série de petites infractions microbiennes qui ont progressivement entraîné l'organisme. Elle peut être héréditaire. Elle exige une intégrité absolue, sinon relative du terrain, et devient défaillante dès que l'organisme est soumis à certaines épreuves telles que le surmenage ou le jeûne ou dès qu'il y a un trouble du métabolisme général, tel que le diabète.

Ce qui est important à retenir de l'immunité naturelle, c'est son caractère dynamique et non statique, c'est la mise en jeu à tout instant d'un complexe défensif dont nous aurons à envisager les composants.

LES FLÉCHISSEMENTS DE L'IMMUNITÉ

NATURELLE. LA MALADIE.

Les barrières périphériques ont été débordées. Les germes, dans leur course centripète, n'ont rencontré que peu ou pas de résistance et ont envahi le milieu intérieur. Ils peuvent ne rencontrer là

non plus aucune résistance, et rien ne s'opposera à leur pullulation extrême. C'est le cas infiniment rare de l'aréactivité décrite par Oeller, qui se termine par une mort très rapide avec un minimum de symptômes cliniques. Ou encore, les germes se heurteront à des barrages intérieurs plus ou moins puissants, et l'organisme luttera pendant un temps plus ou moins prolongé contre l'envahisseur, déployant toute une gamme de moyens défensifs dont la composition et l'intensité sera variable suivant le stade de la maladie, suivant un cycle prédestiné obéissant à des lois cachées.

Toute maladie infectieuse, après la guérison apparente, laisse des traces permanentes, parfois transmissibles héréditairement, et qui sont la conséquence des modifications profondes subies par l'organisme au cours du conflit, du gros effort au prix duquel est obtenue la guérison. Ces traces, d'ordre infinitésimal, liées à la dilution des toxines autant qu'au germe latent, créent un état de prédisposition ou de prémunition relative vis-à-vis de la même infection ou d'autres infections, selon une hiérarchie microbienne définie sinon définissable. Cette empreinte, c'est l'immunité acquise, qui s'oppose apparemment à l'immunité naturelle, avec ses viciations et ses défauts qui sont l'allergie, l'anergie, l'anaphylaxie. Cette opposition n'est qu'apparente, car les deux genres d'immunité naturelle et acquise, reposent sur des modifications identiques du terrain, et découlent l'une de l'autre : l'immunité naturelle n'est, en définitive, qu'une immunité acquise, obtenue soit au cours d'infec-

tions occultes, soit au cours des temps par nos ancêtres et parvenue à nous par le mécanisme de l'hérédité.

LES MOYENS MIS EN ŒUVRE

PAR L'ORGANISME.

Les moyens mis en œuvre par l'organisme pour neutraliser et éliminer l'agent envahisseur sont multiples. Nous sommes loin de les connaître tous. Nous pouvons cependant les ramener à deux grands types. Stimulé par les agents pathogènes et par leurs sécrétions, l'organisme met en jeu des cellules phagocytaires et modifie la qualité de ses humeurs. C'est ainsi que l'on peut envisager une immunité cellulaire et une immunité humorale qui, loin de s'opposer et de se contredire, se complètent et sont comme les deux aspects d'un même phénomène général. Ces deux moyens de défense agissent de concert : la phagocytose est aidée par le pouvoir opsonique des humeurs, et les cellules défensives ne semblent pas étrangères à la genèse des modifications humorales.

IMMUNITÉ CELLULAIRE.

La défense cellulaire nous est familière. En effet, en étudiant les diverses cellules réticulo-endothéliales et leur rôle antixénique, nous avons déjà abordé le phénomène de la bactériopexie. Nous

avons vu que l'organisme possède constamment sur pied une armée de cellules phagocytaires de types très divers, fixes et mobiles qui assurent la résorption des éléments vieillis, des corps étrangers, des germes qui franchissent les barrières périphériques. L'immunité naturelle repose en grande partie sur leur activité. Les phagocytes sont attirés vers la proie à éliminer par un certain sens dont la nature réelle nous échappe, et que l'on désigne sous le terme vague de tactisme. Le germe est le plus souvent paralysé soit par des opsonines, soit par des diastases leucocytaires. Agglutiné, il est inclus dans la substance protoplasmique du phagocyte qui se livre alors à une digestion intracellulaire. Nous n'ignorons pas non plus l'extrême polymorphisme des leucocytes, des plus jeunes d'entre eux tout au moins, qui se fixent ou se mobilisent avec une extrême aisance. Nous avons cependant intérêt à revenir sur certains aspects de cette défense cellulaire.

Besredka vient récemment de mettre en évidence l'immunité cellulaire locale, étayée sur le fait que pour chaque infection il y a un tissu réceptif et seul réceptif, foyer d'appel constant pour le même virus spécialisé, quel que soit son mode d'introduction, attiré soit par un cytotropisme spécial, soit, ce qui est plus vraisemblable, par le fait que cette cellule présente des conditions optima de vie. C'est ainsi que le virus rabique s'installe sur le tissu nerveux, l'hématozoaire du paludisme dans les globules rouges, d'autres protozoaires dans les globules blancs. Le bacille dysentérique, inoculé sous la

peau, va élire domicile dans le gros intestin, tandis que le bacille du rouget du porc, inoculé au pigeon, infecte de préférence les grandes cellules endothéliales des capillaires du foie, les cellules de Kupffer. Si l'on inocule dans la veine les virus varioleux ou claveleux, ils ne font que passer dans le sang et vont se déposer et cultiver dans la peau. Dans les maladies que Borrel a réunies sous le nom d'épithélioses, il existe une spécificité cellulaire assez stricte : le virus ne se développe assez bien qu'à l'intérieur des cellules épidermiques. A ces faits s'en ajoutent d'autres : le fait, par exemple, que certaines portes d'entrée sont plus propices que d'autres comporte la notion de certaines immunités locales. Si nous ne parvenons pas à inoculer certaines maladies, c'est que nous n'avons pas encore trouvé la bonne place pour les inoculer : on ne peut inoculer la syphilis au lapin que si l'on s'adresse au testicule, et la rage au pigeon que si l'on transporte la salive virulente dans le système nerveux central. Il semble donc que seules certaines cellules sont réceptrices, tandis que toutes les autres sont réfractaires, et cette immunité ne peut être que locale. Que cette immunité locale vienne à fléchir, et l'organisme entier risquera d'être envahi. Ce qui le prouve, c'est qu'on peut inoculer des maladies à des animaux réfractaires, en sensibilisant certains tissus. Si l'on prend le soin de faire ingérer de la bile à un lapin, on peut ensuite lui communiquer avec succès la fièvre typhoïde. La bile détermine vraisemblablement un fléchissement de l'état réfractaire local. Dans la genèse de cette immu-

nité locale, ce ne sont probablement pas toutes les cellules des divers tissus qui sont en cause, mais les cellules réticulo-endothéliales des régions : les cellules des formations lymphoïdes pour l'intestin, les cellules du réseau de Borrel-Masson pour la peau, les cellules de Kupffer pour le foie, les cellules endothéliales et réticulaires du tissu cellulaire lâche qui entoure les éléments différenciés. C'est du moins l'avis de certains auteurs comme Oberling. Cette immunité locale est une conséquence de la spécialisation des tissus. L'organisme, par sélection naturelle, en arrive à ne faire les frais d'une immunité qu'au niveau de certains tissus réceptifs, avant-postes suffisants, pour éviter la multiplication des germes et leur action nocive. La connaissance de cette immunité locale est fertile en applications thérapeutiques, et légitime par exemple les vaccinations locales et focales.

A ces faits d'immunité cellulaire s'en ajoutent d'autres. Que les germes ne soient pas paralysés d'emblée par les cellules réceptives douées d'un pouvoir immunitaire, et le combat se généralisera dans un foyer de rayon beaucoup plus vaste. Les tissus compromis seront obligés de réagir, et deviendront le siège de phénomènes d'inflammation. Stimulés par les toxines microbiennes, les vaisseaux présentent des phénomènes de vaso-dilatation locale, dont la conséquence est un afflux de sang considérable, une diapédèse intense de leucocytes, une exsudation de sérosité issue du sang. La température locale augmente, stimulant les processus vitaux. Les phagocytes extravasés par diapédèse font

les premiers les frais du conflit contre les germes, tandis que les cellules conjonctives de la région sont le siège d'importants phénomènes de transformation : prolifération du protoplasma indifférencié, atrophie de la partie différenciée de la cellule ; bientôt la cellule conjonctive ainsi remaniée présente un caractère hautement phagocytaire et sécrétoire, et entre à son tour dans la lutte.

Suivant la prédominance de tellé ou telle réaction que commandent la virulence et la dose de toxine microbiennes, les lésions sont variables. Simple congestion pouvant aller jusqu'à l'hémorragie, œdème inflammatoire, œdème avec séro-pus, infiltration purulente, abcès. Un processus de résorption des éléments mortifiés s'opère. Les mêmes cellules conjonctives qui ont soutenu le conflit contre les germes et leurs toxines, aident à la résorption des cadavres cellulaires et microbiens, et plus tard à la réparation des dégâts tissulaires, par modifications de leur morphologie, par adaptation aux tâches successives à remplir. Nous n'avons aucune peine à reconnaître dans ces cellules des éléments conjonctifs banaux transformés en cellules réticulo-endothéliales sous l'influence d'une cause locale.

L'inflammation présente des caractères particuliers dans chaque infection. Son schéma général est cependant toujours le même. Dans la fièvre typhoïde, on assiste à la formation de cellules dites typhiques dans les plaques de Payer et dans les ganglions mésentériques. Ces cellules, de même que les noyaux typhiques du foie et de la rate, sont

d'origine conjonctive, réticulo-endothéliale, de même que celles des noyaux trouvés dans les poumons et les glandes mammaires. Ce sont des éléments ayant pris une forme assez spéciale, adaptée au germe à combattre. Dans le rouget du porc, les bacilles sont phagocytés presque exclusivement par les cellules réticulo-endothéliales, qui en sont littéralement bourrées, si bien que la coloration bactériologique fait apparaître les cellules RE avec la même netteté que la coloration vitale.

Dans les inflammations chroniques de la tuberculose, de la syphilis, des mycoses, etc., on observe les mêmes réactions cellulaires que dans les inflammations aiguës, mais en proportions très différentes. En effet, les germes à combattre présentent ici un système de protection remarquable que les défenseurs de l'organisme doivent surmonter avec parfois une très grande difficulté, d'autant plus qu'ils sont eux-mêmes l'objet de phénomènes nécrotiques sous l'influence d'agressines. Les phénomènes congestifs, exsudatoires, sont réduits à leur minimum, mais des formes cellulaires spéciales apparaissent : cellules endothélioïdes, cellules géantes, organisation en traînées cellulaires, nodulaires, etc. qui témoignent de la défensive énergique des agents microbiens. Ces formes spéciales ne sont d'ailleurs pas spécifiques, comme on l'a cru si longtemps. Le follicule tuberculeux peut ne pas se rencontrer dans la tuberculose : ce sont les lésions non folliculaires de Léon Bernard et Salomon. On peut les rencontrer en dehors de la tuberculose, dans la lèpre, les sporotrichoses, les mycoses, la syphilis.

A côté de ces phénomènes locaux et focaux, il faut citer les réactions cellulaires générales, surtout appréciables au niveau du sang. Il n'y a, en effet, pas de maladie locale, même quand les désordres éclatent en un point limité. C'est la raison pour laquelle les organes hématopoiétiques sont stimulés à distance et l'augmentation du nombre des leucocytes se produit. A côté des formes classiques de phagocytes, les polynucléaires, les lymphocytes, nous voyons le conjonctif mettre en circulation des formes beaucoup plus jeunes, les monocytes, qui proviennent des cellules endothéliales des vaisseaux, des cellules indifférenciées du mésenchyme, origine sur laquelle nous avons déjà longuement insisté. Il est des affections où le nombre des monocytes peut augmenter dans des proportions très importantes, jusqu'à 50 % du nombre total des leucocytes. Ce sont les monocytoses aiguës ou chroniques, qui sont le témoignage de très importants phénomènes de reviviscence du tissu conjonctif, constatables par ailleurs au niveau de la rate, de la moelle osseuse, des formations lymphoïdes du tube digestif (angines à monocytes).

Qu'il s'agisse de réactions cellulaires locales, focales ou générales, le processus essentiel constaté est toujours le même : la phagocytose, et c'est dans ce vaste phénomène d'immunité cellulaire que nous voyons le plus nettement le rôle considérable joué par le tissu conjonctif, par le SRE.

IMMUNITÉ HUMORALE.

Si la bactériopexie joue un rôle capital dans l'élimination des germes, il n'est cependant pas douteux qu'elle soit insuffisante, que l'apparition de certaines propriétés humorales au cours de l'infection ne puisse favoriser à un moment donné les actes phagocytaires (opsonines de Wright, pouvoir leuco-activant d'Achard et Foix) et même débarrasser l'organisme de certains facteurs nocifs que les cellules ne sauraient atteindre. L'immunité humorale est donc nécessaire, et ne s'oppose pas du tout à l'immunité cellulaire. Elle en est plutôt la continuation.

L'immunité humorale comprend l'ensemble des modifications apparues dans les humeurs de l'organisme au cours des infections, non seulement chez l'individu, mais encore chez ses ancêtres au cours des temps. Elles se sont conservées par sélection naturelle et transmises à nous par hérédité. Cette hérédité est fonctionnelle et non morphologique, transmettant un ensemble de caractères correspondant à des aptitudes morbides définies, et conditionnant pour une part appréciable les particularités des terrains individuels. On trouve ainsi le lien qui existe entre l'immunité humorale naturelle et acquise.

Le fait essentiel de la doctrine humorale est la propriété qu'ont les humeurs, sérums, exsudats, etc., de détruire les germes et de neutraliser leurs poisons, de rendre le milieu inhabitable aux agres-

seurs, de favoriser les défenses de toutes sortes, indépendamment de l'activité des cellules. Cette formule ne doit cependant pas être trop stricte, depuis que l'on sait que les cellules peuvent intervenir dans la genèse des modifications humorales. Ces modifications sont multiples. On ne les connaît pas toutes. Leur ensemble constitue un des éléments de l'individualité du terrain, que nous avons vu si difficile à définir. On peut cependant citer les plus importantes : présence d'anticorps, de diastases, variations de l'équilibre acide-base et colloïdal, variation du taux de certaines substances comme la cholestérine, variations de certains métabolismes, etc. Parmi ces caractères que présentent les humeurs, nous ne retiendrons que ceux où le rôle du SRE intervient d'une façon plus ou moins nette.

Les anticorps sont des propriétés pour les uns, des substances pour les autres, par lesquelles un organisme réagit à la pénétration en lui, naturelle ou expérimentale, de certains corps étrangers, microbes, poisons microbiens, végétaux ou animaux, albuminoïdes divers, qui sont désignés sous le nom d'antigènes. Un antigène est précisément défini comme tel par son aptitude à provoquer dans l'organisme infecté la production d'un anticorps. La découverte des anticorps a été d'autant plus éclatante dans la biologie que sa portée pratique égalait au moins son importance théorique. Les anticorps se distinguent en antitoxines qui neutralisent spécifiquement la toxine, en agglutinines qui sont douées de la propriété d'agglutiner les microbes, en précipitines qui flocculent les germes et albumi-

nes étrangères, en hémolysines qui se composent elles-mêmes d'un mélange de sensibilisatrice et d'alexine, et qui font éclater les globules rouges. On a décrit bien d'autres anticorps dans les humeurs, opsonines de Wright qui préparent les germes à la phagocytose, oxydases qui oxydent les substances organiques, etc., sans compter les phénoménines dont parle l'ironique Le Dantec. Nous ne savons rien de la nature des anticorps : sécrétions ? diastases ? propriétés physiques ? Au fond, leur nature nous importe peu. Ils correspondent à des faits dûment observés au cours d'expériences et dont on ne peut nier la validité.

De nombreuses recherches ont été faites pour découvrir à quel organe, à quel tissu appartient la fonction de produire les divers anticorps. Depuis longtemps, le pouvoir phagocytaire intense des éléments conjonctifs réticulo-endothéliaux a fait penser qu'on pourrait localiser à leur niveau la production de ces principes. Déjà, Cary, Kye avaient montré que c'étaient les organes les plus riches en phagocytes qui les produisaient le plus activement. Le SRE a été particulièrement étudié, notamment au moyen du blocage, qui, en paralysant l'activité fonctionnelle des éléments de ce système, devrait empêcher l'apparition des anticorps dans le sérum. Les résultats de ces recherches entreprises dans ce domaine sont jusqu'ici tout à fait contradictoires, et il n'est même pas certain que l'on puisse obtenir, par les moyens employés, un blocage complet et durable du SRE au point de

vue anatomique et fonctionnel. Il est cependant remarquable de voir que de nombreux auteurs sont unanimes à considérer le SRE comme lieu de formation des anticorps par des expériences de blocage : Bieling, Neufeld, Rosenthal, Spitzer, etc.. Murata, Gay et Clark ont pu supprimer la formation d'anticorps par injection de bleu trypan, et d'hémolysine par injection de fer colloïdal. Cionino Aldo constate de même une diminution notable des anticorps après blocages. Gastinel et Reilly constatent chez les animaux bloqués par l'encre de Chine une septicémie après injection de germes, tandis que les animaux témoins, non bloqués et ayant reçu la même dose de germes les détruisent en quelques heures. Des faits analogues ont été observés vis-à-vis de l'infection tuberculeuse par un grand nombre d'auteurs, Nasta, Nasta et Schlopowsky, etc.. Carrel et Ingebrigsten ont employé une autre méthode pour démontrer l'origine locale des anticorps : en cultivant des tissus très riches en éléments réticulo-endothéliaux, tels que des prélèvements de rate, de moëlle osseuse ou d'organes lymphoïdes. Par addition d'antigènes (érythrocytes de chèvres) à de telles cultures, ils ont obtenu *in vitro* la production d'hémolysines. Cette constatation est particulièrement démonstrative du fait que se trouvent écartés différents facteurs présents dans les complexes tissulaires et qui pourraient être mis en cause.

Il est enfin un autre procédé, c'est celui de l'irradiation de la rate, employé par Stephan, Manoukine, Schürer, etc. On constate par ce procédé une

exacerbation des défenses de l'organisme, avec accroissement du nombre des hémolysines, agglutinines, bactériolysines, surtout si l'on a le soin d'exciter la rate à l'aide de faibles irradiations. Ce procédé a été utilisé avec succès en thérapeutique des maladies infectieuses surtout par Denk en 1927, et Schürer a établi les bases expérimentales et cliniques des résultats obtenus.

Ces travaux semblent montrer le rôle extrêmement important que joue le SRE dans la genèse de ces substances immunitaires que sont les anticorps. Peu importe qu'ils soient des sécrétions, des diastases, des substances chimiques ou des propriétés physiques des sérums. Le fait essentiel est la relation qui existe entre les variations des propriétés anticorps et celles du SRE. Ce système nous apparaît dès lors comme un organe essentiel de l'immunité. Mais il semble bien que son rôle ne se borne pas à la mise en jeu des cellules phagocytaires et d'anticorps. Par son intervention dans divers métabolismes, il semble capable d'intervenir dans d'autres mécanismes de la défense.

Les cellules phagocytaires ne semblent pas étrangères à la genèse de certains ferments, et au maintien de leur équilibre dans l'organisme. Nous savons le rôle que Belin faisait jouer dans l'immunité aux oxydases qui détruisent les toxines déjà dédoublées par les ferments. De leur côté, certains auteurs comme Jobling, Petersen et J. Péricaud attribuent aux ferments une importance capitale dans la genèse de l'arthritisme uricémique et du cancer. Toute la vie s'opérerait par fermentations,

et le leucocyte posséderait un répertoire diastasi-que d'une extraordinaire richesse, ce qui lui permettrait de suppléer à toutes les glandes. Il posséderait, en effet, des ferments d'oxydation, de désoxydation, d'hydratation et de déshydratation, etc., qui seraient d'une très grande utilité dans la genèse des phénomènes de l'inflammation et dans la neutralisation des molécules instables que sont les toxines. A côté des oxydases, agents d'oxydation, les principaux sont les protéases, ferments d'hydratation et les lipases, agissant sur les graisses, que les leucocytes sécrètent comme cela l'a été démontré sur des lames de verre enduites de graisses, de cire, de protéiques et recouvertes d'un frot-tis sanguin. Tous ces ferments seraient régularisés et maintenus dans une activité normale par un anta-gonisme, dont Reusz a montré l'existence. Un cer-tain nombre d'auteurs allemands, Muller, Peiser, Hagen, Lenz, Kolaczek ont étudié le rôle des pro-téases et de l'antiferment dans les suppurations diverses. En mesurant le pouvoir antitryptique du sang, on peut se rendre compte par déduction logi-que, de l'activité tryptique du sérum (Achalme). Les différents ferments de l'organisme concourent sans cesse pour la prédominance, et celle-ci doit diriger les mutations des tissus et les modifications organiques : le pouvoir antitryptique augmente chaque fois qu'il y a abondance de ferments pro-téolytiques dans l'organisme. Il arrive qu'après une polynucléose marquée, la destruction consé-cutive des globules blancs libère un ferment pro-téolytique en abondance. Des troubles en résultent.

Ceux-ci sont chroniques dans la diathèse uricémique. L'antiferment intervient alors pour rétablir l'équilibre fermentaire rompu. Le ferment protéolytique est prépondérant dans les cancers, variable dans la syphilis et la tuberculose, quoique souvent augmenté ou diminué dans le diabète. Le pouvoir antitryptique du sérum semble augmenté après blocage du SRE par l'encre de Chine, ce qui semble montrer que le système n'est pas étranger au maintien de cet équilibre diastasique.

Un des grands titres de gloire de la chimie biologique moderne est d'avoir mis en évidence le rôle très important qui revient aux échanges acides-bases, c'est-à-dire à l'équilibre qui doit exister entre l'acidité et l'acalinité potentielles, facteurs qui sont toujours prêts à entrer en action au cours des besoins végétatifs et physiologiques, et sur lesquels le Professeur Alberto Scala, de Rome, nous a apporté des éclaircissements si utiles à la bonne compréhension des phénomènes vitaux. Sans entrer dans le détail des mécanismes de ce processus, rappelons que la micelle colloïdale vivante possède une charge électrique double, et le signe électrique de l'ensemble de la micelle se trouve déterminé par les ions de la « sphère » extérieure. Il y a donc des colloïdes électro-négatifs et électro-positifs, et ces charges distinctives conditionnent les réactions colloïdales.

Ce qui est intéressant à signaler, c'est que les colloïdes électro-négatifs en présence d'eau libèrent des acides, et déterminent des états d'acidose, qui peuvent être atténués par la présence de sels

de calcium. Nous savons déjà que le SRE fixe quasi électivement les colloïdes électro-négatifs, et intervient dans le cycle de la chaux. Il semble donc qu'il préserve l'organisme à ce double titre des accidents aigus ou chroniques relevant de l'acidose, parmi lesquels nous relevons des troubles de l'ossification comme le rachitisme, l'ostéomalacie, les caries dentaires, des troubles de l'eau comme la déshydratation, les entérites aiguës, certaines affections complexes comme l'anémie pernicieuse, la tuberculose, etc., et des états tels que l'allergie et l'anaphylaxie. On a tout intérêt à ce sujet de consulter les intéressants travaux d'A. Scala et de ses collaborateurs.

Les variations du métabolisme des graisses jouent un rôle non négligeable dans le mécanisme de l'immunité. L'amaigrissement va souvent de pair avec un fléchissement des défenses de l'organisme, et l'on peut affirmer qu'il est un des meilleurs éléments de pronostic dans certaines infections, comme la tuberculose. Nous savons, d'autre part, que certains poisons sont neutralisés par les lipoides, par la cholestérine en particulier. Il est enfin une notion clinique bien connue : chez certains intoxiqués, comme les alcooliques, la graisse sert à l'immobilisation des poisons dont l'organisme ne peut se débarrasser autrement. Ce qui prouve ce rôle antitoxique de la surcharge graisseuse, c'est que les accidents nerveux qui accompagnent certains amaigrissements d'obèses, ne cessent que par la reprise des réserves graisseuses (Perrin et Mathieu). Le tissu conjonctif réticulo-endothélial prenant une

part importante dans le métabolisme des graisses et des lipoïdes, semble à ce titre participer encore dans ce rôle immunitaire antitoxique de ces substances.

Nous ne devons pas passer sous silence la conception colloïdale de la biologie et de la pathologie, présentée par Auguste Lumière. Pour cet auteur, les humeurs de l'organisme sont formées de colloïdes, de groupements moléculaires très petits. Sous certaines influences, ces colloïdes présentent le phénomène de la floculation, et il en résulte des modifications considérables dans l'équilibre vital. En ce qui concerne l'immunité, Lumière dit : « Les matériaux albuminoïdes provenant des microbes pathogènes sont complexes. Ils comportent deux types principaux de protéines : celles qui forment les corps bacillaires et celles qui constituent leurs produits d'excrétion. Quelques-unes de ces protéines et ces dernières principalement, produisent d'emblée une précipitation sérique, et c'est cette propriété qui caractérise la nocivité de l'espèce. Mais les autres protéines, non précipitantes, se comportent comme des antigènes ordinaires et confèrent par conséquent aux humeurs un état de sensibilité spécifique ; elles ne déterminent aucun trouble fonctionnel mais créent seulement un état anaphylactique tel que, quand ces mêmes substances viendront de nouveau en contact avec les humeurs, elles floculeront inévitablement. Donc, si les albumines exobactériennes conduisent aux accidents pathologiques, les protéines endobactériennes sensibilisent le sujet, de sorte que si les mêmes micro-

bes viennent à s'installer de nouveau sur les muqueuses ou à être introduits dans l'organisme, leurs albuminoïdes seront floculées et ils seront tués. L'immunité sera ainsi réalisée. » Il n'est pas douteux que le SRE n'intervienne dans cette immunité micellaire, grâce à la propriété fortement colloïdopexique de ses éléments, en assurant l'équilibre colloïdal des humeurs.

LA DÉFENSE CONTRE LES TOXIQUES.

Nous voyons dans le conflit livré entre les toxiques d'origine minérale, animale ou végétale et l'organisme intervenir sensiblement les mêmes éléments que dans la défense contre les agents animés. Et cela n'est pas fait pour nous surprendre, puisque nous savons que les microbes et parasites agissent bien plus par leurs poisons que par leur présence même. A l'immunité naturelle et acquise correspond l'accoutumance aux toxiques, qui revient à une adaptation lente de l'organisme au poison. Au cours des intoxications les moyens de défense mis en œuvre par l'organisme sont de nature cellulaire et humorale, et ici encore nous constatons que le tissu conjonctif joue un rôle de première importance.

Quelles sont les cellules qui interviennent ? Comme des doses non mortelles de toxine tétanique déterminent chez la poule un grand afflux de leucocytes dans le sang ; comme chez une poule qui a reçu de la toxine tétanique, on retrouve bien

moins la toxine dans le sang que dans les exsudats provoqués aseptiquement et riches en leucocytes, Metchnikoff a pensé que la protection de l'organisme contre les toxines est assurée par les leucocytes. Le lapin résiste à des doses considérables d'atropine inoculée sous la peau ou dans le sang, mais il est sensible à l'inoculation intracérébrale ; sont-ce les leucocytes qui s'emparent du poison inoculé dans la veine ? C'est possible, car on le retrouve dans les leucocytes, dans la pulpe splénique, dans la moëlle osseuse, alors qu'on n'en retrouve que des traces dans le plasma sanguin (Calmette). Lorsqu'on injecte dans le péritoine des cobayes du trisulfure d'arsenic, les particules de ce sel peu soluble sont saisies par les macrophages. Lorsqu'on injecte un sel soluble comme l'arsénite de potassium, dans le cas où l'animal survit, c'est dans les leucocytes que l'analyse chimique retrouve l'arsenic (Besredka) et les lésions nécrotiques les plus graves sont centrées autour des organes hématopoiétiques. Les phagocytes absorbent les sels de plomb (Carles). Ainsi, les leucocytes et leurs tissus matriciels sont capables de résister aux poisons minéraux comme aux poisons microbiens. D'ailleurs, leur rôle antitoxique n'est-il pas mis en évidence au cours des expériences de coloration vitale, après injection de colorants tels que le rouge Congo, le bleu trypan, qui, sans leur intervention se comporteraient comme des toxiques ? Ici encore l'organisme utilise avec profit la fonction antixénique de ses défenseurs naturels. Les réactions cellulaires au cours des intoxications ne sont pas

rare, et l'on n'en veut pour preuve que les réactions leucocytaires, les tuméfactions spléniques et hépatiques, les réactions des organes hématopoïétiques constatées après injection médicamenteuse de certains poisons.

L'organisme réagit également et simultanément par des modifications humorales importantes, avec les mêmes éléments que nous avons vus lors de la défense antimicrobienne : apparition d'anticorps, modifications de certains équilibres vitaux, libération de produits neutralisants, modification de la tension osmotique, de l'équilibre colloïdal, etc., variables suivant qu'il s'agit de poisons cristalloïdes ou colloïdes. Dans cette fonction humorale, le système conjonctif réticulo-endothélial réagit de façons diverses, en intervenant dans la fabrication de précipitines, d'agglutinines, d'antitoxines, d'oxydases, de protéases, etc., suivant la nature du toxique. Les poisons sont dilués dans le conjonctif par un œdème, qui résulte de modifications de la tension osmotique. La surcharge adipeuse des cellules spécialisées intervient. Ch. Fiessinger, Gougerot, dans des recherches sur le rôle antitoxique des graisses, ont donné des preuves nombreuses de la défense adipeuse. La cholestérine neutralise la saponine, la solanine, l'agaricine, la vibriolysine, les lécithides du venin d'abeille et de cobra. Les lipoides neutralisent la toxine tétanique, les graisses organiques sont aptes à fixer les hémolysines, à fixer certaines sensibilisatrices et certaines agressines. Dans les intoxications lentes, le tissu adipeux augmente : ce sont les adiposités et obésités de

défense, obésité des auto-intoxications arthritiques, glandulaires, des intoxications exogènes, des infections (Carnot).

Le tissu conjonctif réagit encore par l'organisation de lésions d'élimination externe, dont la plus typique est l'eczéma. Cette lésion peut d'ailleurs alterner avec l'obésité de défense (Gougerot). Il peut également présider à l'organisation de tophi chez les uricémiques, de xanthomes et xanthelasma chez les hypercholestérolémiques, véritables dépôts de substances dont l'organisme cherche à se débarrasser. Ce rôle défensif des tissus s'observe aussi bien dans les infections que dans les intoxications, taches rosées de la fièvre typhoïde, éruptions de la rougeole, gros œdèmes, pseudo-phlegmons des septicémies, eczéma, urticaire, érythèmes, œdèmes neuro-arthritiques, œdèmes papuleux douloureux extensifs des auto-intoxiqués, prurit et prurigios toxiques, etc. (Gougerot). Les œdèmes semblent combattre surtout les intoxications rapides, brutales, graves. L'obésité corrige les intoxications lentes et minimes. Dans les deux cas, le conjonctif a le même rôle défensif. Il devient le réservoir, le déversoir, le magasin des substances nuisibles, et cela entre tout à fait dans le cadre de sa fonction antixénique et pexique. Il les brûle sous forme d'érythèmes, il les fixe tantôt sous forme d'œdème, tantôt sous forme de graisse. Enfin, dans nombreuses intoxications, le tissu conjonctif réagit par sclérose.

GRAVITÉ DES MALADIES ET SRE.

Après avoir cité les faits qui montrent le rôle tenu par le tissu conjonctif réticulo-endothélial dans les défenses de l'organisme, il n'est pas inutile d'insister sur les relations qui existent entre la gravité des maladies et l'état fonctionnel du SRE.

Citons tout d'abord les travaux de Frey sur la signification des organes d'origine mésenchymateuse à l'égard de la résistance de l'organisme dans les infections, au cours de la croissance. Il fait remarquer que, d'après les statistiques, la morbidité tend à augmenter, tandis que la léthalité diminue, suivant une courbe assez régulièrement descendante, avec un minimum entre cinq et quinze ans, période pendant laquelle la protection de l'organisme est maxima.

Les faits sont les mêmes chez les animaux, sauf en ce qui concerne la rage. Ces constatations sont mises en rapport par Frey avec le rythme de la croissance des divers tissus. En effet, les organes d'origine mésenchymateuse croissent surtout dans cette période qui s'étend chez l'homme entre cinq et quinze ans. Cela est plus spécialement vrai du tissu conjonctif réticulo-endothélial qui se développe au maximum à la période de léthalité minima et qui joue dans la résistance aux infections un rôle de premier plan.

Il nous faut ensuite rappeler les données des méthodes colorimétriques qui établissent une relation indéniable entre la valeur fonctionnelle du

SRE et le pronostic des maladies infectieuses. Adler et Reiman ont poursuivi leurs recherches sur 92 malades, porteurs d'affections très différentes. Sachant par expérience que le pourcentage est toujours inférieur à 70 % (de 50 à 70 %) chez l'individu normal, ils constataient en gros que dans les maladies évoluant favorablement, le pourcentage ne dépassait pas 80 %, oscillait entre 80 et 90 % dans les affections sérieuses et qu'aux maladies très graves rapidement mortelles correspondaient des pourcentages entre 90 et 100 %.

Citons quelques exemples tirés de leur travail :

Tuberculose pulmonaire sans fièvre évoluant favorablement.	60 %
Cholecystite sans gravité.....	60 %
Pneumonie terminée par la guérison.....	70 %
Méningite cérébro-spinale guérie	71 %
Grippe bénigne	68 %
Etc., etc..	

Dans ces maladies très diverses, les pourcentages sont normaux, indiquant une résorption normale du colorant, et le pronostic est excellent. L'évolution l'a montré.

Endocardite gonococcique à évolution lente.....	85 %
Phlegmon de la racine de la cuisse.....	85 %
Anémie pernicieuse grave	82 %
Broncho-pneumonie au cours de diphtérie.....	84 %
Etc., etc..	

Ici, la maladie est beaucoup plus sévère. Les pourcentages sont élevés, témoignant d'une diminution de la valeur fonctionnelle du SRE.

Septico-pyohémie post-abortum, mortelle,	100 %
--	-------

Septicémie post-abortionum. Mort	96 %
Broncho-pneumonie au cours de diphtérie.....	91 %
Etc., etc..	

Les pourcentages sont ici très élevés. La valeur fonctionnelle du SRE est nulle ou très diminuée. La maladie est très grave ou mortelle.

Ces méthodes colorimétriques, s'adressant à la propriété péxique des éléments réticulo-endothéliaux, nous apportent des résultats doublement intéressants : ils permettent d'abord d'établir un pronostic, et montrent qu'il existe une relation fréquente sinon permanente entre la valeur des défenses de l'organisme et l'activité du SRE, tandis que les intéressants rapprochements de Frey établissent que c'est à la période d'activité optima du même système que la léthalité est la plus faible, donc la défense la meilleure.

Le système conjonctif réticulo-endothélial nous apparaît dès lors comme un organe de défense de tout premier plan, qui intervient dans les infections et les intoxications par ses éléments cellulaires, ses sécrétions et ses activités métaboliques. Il est un des principaux facteurs constitutants du terrain. On a intérêt à ne pas omettre son étude dans les diverses maladies, car elle apporte des renseignements doctrinaux et pratiques, et peut nous conduire à des applications thérapeutiques non négligeables.

CHAPITRE CINQUIÈME

Le rôle du S. R. E. dans certaines infections et parasitoses

LA PARTICIPATION DU SRE DANS LES INFECTIONS.

On ne peut s'étonner, étant donné ce que l'on sait des fonctions générales du système histiocytaire, de sa participation à la symptomatologie des maladies infectieuses et parasitaires. En tant qu'élément essentiel du terrain biologique, le système intervient dans toutes les infections à titre d'agent de défense locale et générale par ses macrophages, par ses anticorps, par ses activités métaboliques. Si Mallory et son école ont bien montré sa participation dans la fièvre typhoïde, le nombre des maladies infectieuses ou parasitaires dans lesquelles une œuvre semblable n'a pas été réalisée est très grand. Les symptômes liés à la réaction ou à l'atteinte du tissu réticulo-endothélial sont faciles à mettre en évidence, et la lecture du lumineux rapport de MM. Gastinel et Reilly au XIX^e Congrès de Médecine est toujours utile. Les réactions de ce tissu s'affirment localement et généralement par de nombreux symptômes. Localement, c'est avant tout

l'inflammation du tissu conjonctif avec tout son cortège de modifications : imprégnation d'eau, œdème local, macrophagie, prolifération cellulaire, transformation des éléments indifférenciés en histiocytes taillés pour la lutte, organisation de ces cellules en éléments géants, syncytiaux, épithélioïdes, qui, d'après les travaux de Goldmann, Kiyono, Evans, sont hautement chromophiles. C'est encore l'organisation en cellules et tissus spéciaux, comme on en trouve dans les plaques de Payer, dans certaines angines, dans les tubercules, gommès, nodules divers, etc.. Parmi les modifications d'ordre général, on trouve des réactions des organes hématopoiétiques, des vaisseaux, du sang, portant à la fois sur l'équilibre cellulaire et sur la composition bio-chimique des humeurs. Le système capillaire est un des premiers à réagir, les cellules endothéliales de ces formations étant au contact des germes. Outre le fait que l'endothélium fournit un gros effort dans la genèse des monocytes et dans la résorption des colloïdes en circulation, son fléchissement explique le phénomène de la fragilité des capillaires, appréciable par les multiples ecchymoses, le signe du lacet, et par les lésions de purpura. Dans les réactions spléniques, on retrouve les mêmes facteurs généraux, et on s'explique ainsi la fréquence de l'augmentation de volume de la rate au cours des infections. La splénomégalie est d'habitude modérée, mais dans certaines affections, elle peut devenir considérable et constituer un des symptômes principaux de la maladie. La réaction splénique s'explique non seulement par les lésions

des multiples endothéliums qu'elle contient, mais encore par l'activité particulière qu'ils présentent au cours des infections. C'est une véritable bataille où la macrophagie prend une importance capitale, où sont détruites les cellules endommagées, les globules lésés, où sont fabriqués les anticorps. Des réactions similaires sont constatées au niveau de tous les organes hématopoïétiques, moëlle osseuse, formations lymphoïdes diverses, ganglions. Souvent des territoires mésenchymateux indifférenciés deviennent le lieu de métastases, de réveils de l'activité potentielle de leurs éléments qui entrent en jeu. Dans le sang, on trouve des témoignages de cette activité du système réticulo-endothélial. L'équilibre leucocytaire varie, le nombre des éléments figurés augmente ou diminue. Les monocytes, agents de combat spécifiquement réticulo-endothéliaux augmentent de nombre, pouvant déterminer un véritable état de monocytose aiguë ou chronique, pouvant passer de 2 à 3 %, à 20, 30 et même 50 % du nombre total des leucocytes. Certaines leucémies à monocytes ne sont que l'exagération de ce processus et la traduction d'une infection occulte. Les hémotoblastes varient également dans leur nombre : la crise hémotoblastique de Hayem apparaît principalement au déclin des fièvres. Le nombre des globules rouges diminue plus ou moins. L'anémie, généralement modérée, peut devenir symptomatique d'une infection, et même prendre le type pernicieux. A l'anémie correspond le subictère ou l'ictère du type dissocié que nous avons décrit, avec une grande abondance de pigment san-

guin mis en liberté. Les humeurs, du point de vue bio-chimique sont modifiées, et là encore nous voyons l'intervention fréquente du conjonctif métabolique. Les graisses, puisées dans les éléments adipeux sont destinées à neutraliser les toxiques libérés par les germes. La cholestérine diminue. Tous les métabolismes sont plus ou moins modifiés, et souvent apparaissent des azotémies tissulaires. Le calcium peut diminuer, ainsi qu'une substance analogue au thrombogène (Stephan) entraînant des hémorragies. Enfin, les humeurs sont saturées d'anticorps dans la genèse desquels le SRE ne semble pas étranger.

Ces divers symptômes de réaction du SRE, nous les retrouvons dans toutes les infections, soit au grand complet, soit dissociés. Suivant l'exemple tracé par Mallory et ses élèves, par l'école italienne moderne, nous nous évertuerons à montrer le rôle du système histiocytaire dans trois affections particulièrement fréquentes en Algérie, et qui ont fait récemment l'objet de travaux intéressants.

LE SRE DANS LE PALUDISME.

On trouve dans le paludisme de nombreux symptômes qui peuvent être rattachés à l'activité ou à la souffrance du tissu réticulo-endothélial, et que l'on peut grouper en manifestations cliniques hématologiques, anatomiques, chimiques et biologiques. Il peut sembler superflu d'insister sur l'origine essentiellement histiocytaire du symptôme

capital du paludisme, de la splénomégalie. Lévi-Valensi et Montpellier font remarquer que ce n'est pas seulement la splénomégalie du paludisme aigu, mais aussi celle du paludisme chronique qui procèdent de cette origine, comme le démontrent les épreuves de spléno-contraction à l'adrénaline qui, en réduisant fortement le volume de la rate, objectivent en même temps la prédominance de l'hyperplasie réticulo-endothéliale sur la sclérose (Benhamou, Jude et Marchioni). Les manifestations hématologiques du paludisme ont été particulièrement étudiées ; on connaît depuis longtemps la mononucléose palustre, mais sa nature monocytaire n'a été démontrée que depuis peu par Mulligan, de Marciales et Manaï, Lucey. Au cours des formes sévères, on peut voir apparaître dans le sang des cellules réticulo-endothéliales encore plus jeunes que les monocytes, comme l'ont vu Marchiafava et Bignami, Celli, Rowley, Schilling, Forgau, Pappenheim, Slot, de Mazza et Arroyabe, Mulligan, et qui traduisent un effort considérable du tissu conjonctif dont les éléments indifférenciés n'ont plus guère le temps de se spécialiser devant l'importance de l'infestation. Ces cas sont rares, mais ils ne sont pas moins intéressants du point de vue dogmatique.

Les lésions anatomiques ont été particulièrement bien étudiées par Lévi-Valensi et Montpellier dans sept cas de paludisme pernicleux en 1930. Leurs conclusions sont les suivantes : « L'imprégnation pigmentaire a paru singulièrement élective. Si dans la rate son intensité était telle qu'elle diffusait

dans tout l'organe (bien que plus marquée dans le réticulum pulpaire) la pigmentation a paru infiltrer non pas les parenchymes mais bien uniquement les éléments réticulo-endothéliaux de ces parenchymes.

« Ce qui, sur nos coupes, apparaît infiltré par le pigment malarique, ce sont les cellules de Kupffer, les cellules de l'endothélium glomérulaire du rein, les cellules endothéliales des sinus sanguins de la surrénale, voire même (et c'est là un fait intéressant à souligner) les cellules du revêtement alvéolaire du poumon.

« Sans doute, pareilles constatations isolées, ont pu être faites. Déjà, Bignami avait noté l'envahissement des cellules de Kupffer par le pigment palustre ; et tout récemment Klotz vient d'y insister à nouveau ; Pringault décrit l'infiltration pigmentaire de l'endothélium glomérulaire du rein, et les trois observations de Paiseau et Lemaire font état de l'imprégnation de cet endothélium ainsi que des cellules de Kupffer par le pigment malarique.

« Il semble bien, toutefois, que le plus souvent cette infiltration pigmentaire ait été regardée comme un fait contingent ; l'intérêt étant fixé surtout sur les altérations inflammatoires ou dégénératives des différents organes.

« Pour nous, concluent ces auteurs, il nous est apparu au contraire que ce véritable blocage du SRE retrouvé sur toutes nos coupes, tout à fait analogue à ce qu'on observe dans les blocages expérimentaux, n'était pas chose secondaire et ne saurait être tenu pour inconséquent... »

Enfin, en utilisant les méthodes colorimétriques, celle de Rosenthal, celle d'Adler et Reiman, on constate au cours du paludisme des taux de rétention élevés, de 71 à 88 %, témoignant d'une diminution de la valeur fonctionnelle du SRE (Lévi-Valensi et Gille, Mario Massa, Tonietti, etc.). En général, sous l'effet du traitement, le taux de rétention baisse et revient à la normale comme les signes cliniques. Le pourcentage peut cependant rester élevé dans des cas chroniques (Massa).

Ces diverses manifestations cliniques, hématologiques, anatomiques ou fonctionnelles plaident en faveur d'une atteinte sérieuse du SRE, que certains auteurs comme Tonietti, Luccherini, Ruge, pensent être « bloqué » par le processus morbide. Ce blocage ne saurait être dépourvu de signification. On peut en déduire les conséquences, et montrer qu'il est peut-être à la base de la physiopathologie de l'infestation malarique. Lévi-Valensi et Montpellier mettent en évidence avec soin les effets des altérations du SRE au cours du paludisme. Certains d'entre eux paraissent hors de doute, et sont contrôlables par l'examen anatomique. Ce sont les effets mécaniques, l'anémie et l'hyperbilirubinémie. D'autres ont moins de rigueur scientifique. Ils n'en sont pas moins probables : ce sont les infections secondaires du paludisme pernicieux et les troubles de certains métabolismes, cholestérol et urée sanguine.

L'infiltration massive, réalisée par la libération de pigment malarique, des cellules histiocytaires des capillaires et sinusoides est le plus souvent à la base des accidents graves et pernicieux du palu-

disme viscéral, et en particulier de la malaria cérébrale, en déterminant un blocage avec embolisation de ces éléments. L'exaltation de la fonction hématolytique normale du SRE rend compte de la fréquence des anémies palustres avec réticulocytose traduisant une vive réaction médullaire (Benhamou) et, simultanément, de l'hyperbilirubinémie si fréquente au cours de cette affection. Dans la tierce maligne, Ross trouve 29 fois sur 30 une bilirubinémie exagérée pouvant atteindre quatre à cinq unités Van den Bergh. Schachs Invarly constate le même fait, même chez des paludéens frustes. L'infiltration massive par les pigments qui résultent de l'hémolyse, en déterminant un véritable blocage du système, peut dans certains cas paralyser ce dernier et le rendre inopérant dans la défense contre les germes qui, en temps normal, seraient inoffensifs. Ce fait pourrait peut-être expliquer la fréquence des infections secondaires, des accidents pulmonaires infectieux qui précipitent souvent la fin.

Nous avons vu, en parcourant l'activité métabolique du système, que le blocage du SRE pouvait déclencher d'une part l'hypercholestérinémie, d'autre part, augmenter dans des proportions considérables le taux de l'urée sanguine. On peut se demander si le blocage morbide du système par le pigment malarique n'est pas à la base des importantes variations de la cholestérinémie (Porak, Borel, Léger, Seu, etc.) et des azotémies tissulaires constatées dans certains accès pernicieux sans lésion de l'appareil rénal. Benhamou, qui a parti-

culièrement étudié les azotémies palustres, penche vers cette hypothèse. De son côté, l'hypercholestérimémie pourrait enfin être à la base de certaines néphroses palustres qui expliqueraient bien mieux que l'inflammation banale certains albuminuries massives constatées parfois au cours du paludisme (Waldorp, Surbek, d'Engel, Lorando, Wolsky et Scheweleva, etc.).

Ainsi donc, le SRE paraît particulièrement lésé au cours du paludisme, et les preuves en sont multiples. Son altération rend aisément compte de certains caractères cliniques et hématologiques, de certaines modifications bio-chimiques constatées au cours du paludisme. « C'est au niveau du système histiocytaire, disent Lévi-Valensi et Montpellier, que se concentre l'intérêt physio-pathologique de l'infection malarique. »

LE SRE ET LA TUBERCULOSE.

Comme dans le paludisme ou la fièvre typhoïde, nous retrouvons dans l'étude de la tuberculose de nombreuses preuves de réaction ou de lésion du système conjonctif réticulo-endothélial, qui ont fait l'objet de nombreux travaux cliniques, anatomiques, histologiques et biologiques surtout dans les écoles allemande et italienne. C'est surtout dans les formes septicémiques de la tuberculose, dans les granulies aiguës, dans les typhobacillooses que l'on trouve des arguments cliniques, auxquels vient s'ajouter la ressemblance fréquente de ces formes

aiguës avec la typhoïde : splénomégalie presque constante, adénopathie fréquente, taches rosées traduisant un état d'endothéliïte, hémorragies par fragilité capillaire associée à des troubles dyscrasiques des humeurs, surtout dans les formes dites hémorragiques. Les preuves anatomiques de la participation du système conjonctif réticulo-endothélial abondent, et c'est dans la constitution histologique des formations élémentaires de la tuberculose qu'on les rencontre surtout : ce qui caractérise la lésion tuberculeuse, c'est qu'elle est avant tout une lésion locale ayant d'autant moins de retentissement sur les parties voisines et sur le reste de l'économie qu'elle est mieux organisée pour la défense : le bacille tuberculeux, à la manière d'un corps étranger, suscite des réactions de la part du tissu conjonctif vasculaire, qui aboutissent à son enkystement et à la formation d'un nodule, d'une granulation tuberculeuse, d'un tubercule. Au point où sont disposés les premiers bacilles qui ont pénétré dans un organe et où se sont constitués les premiers follicules, la lésion va rester stationnaire, ou progresser par des voies diverses, par propagation aux tissus de voisinage, mais seulement au tissu conjonctivo-vasculaire, sans participation des cellules parenchymateuses qui seront refoulées ou détruites, mais ne prendront pas part à la formation des follicules. Ce fait capital semble établir que la tuberculose est avant tout une maladie du tissu conjonctif vasculaire. La genèse de la lésion élémentaire confirme ces données. Déjà Baumgarten, Dominici, Metchnikoff, Yersin, avaient pensé que

le follicule se développait aux dépens d'éléments conjonctifs fixes pour les uns, mobiles, venus par diapédèse pour d'autres. Borrel nous a donné des précisions confirmées par Gougerot. Dès la pénétration des bacilles de Koch au sein des tissus, on assiste à un véritable phénomène d'inflammation, mais avec des modalités tenant à la nature du virus. La congestion, l'œdème sont en général minimes. La diapédèse fournit presque exclusivement des mononucléaires et ce n'est que tout à fait au début et lors des recrudescences qu'affluent les polynucléaires. Le tissu conjonctif réagit très tôt, par le processus de l'atrophie proliférative : les fibres collagènes se résorbent, ne laissant qu'un fin réseau. Les cellules autochtones indifférenciées prolifèrent, acquièrent rapidement des propriétés péxiques et chromophiles, et l'on rencontre bientôt de véritables éléments histiocytaïres, des plasmocytes, de grandes mononucléaires, doués de vigoureuses propriétés macrophagiques. Des remaniements ultérieurs ont lieu, et l'on voit une organisation inflammatoire composée, au centre, de cellules géantes, entourées de cellules dites épithélioïdes, avec à la périphérie des cellules embryonnaires. Les cellules géantes et les cellules épithélioïdes contiennent des bacilles tuberculeux en nombre très variable, qu'elles attaquent au moyen de sucs digestifs avec plus ou moins de succès. Les cellules embryonnaires de la périphérie sont plutôt des éléments de barrage, de limitation du processus, grâce à une tendance à la dégénérescence fibreuse. Le fait important à retenir est l'origine purement conjonc-

tive de ces éléments de défense contre le bacille de Koch. Ils naissent sur place aux dépens de cellules autochtones indifférenciées, avec la contribution des endothéliums capillaires (Foot) et des monocytes (Cunningham, Sabin). Tandis que les polynucléaires ont un rôle nul et sont même des agents de dispersion des bacilles, les éléments histiocytaires sont les seuls facteurs d'arrêt efficaces des germes (J.-A. Weill et Le Guyon). Un autre fait qui mérite d'être cité, c'est que ces cellules organisées pour la phagocytose des bacilles, les cellules géantes, les cellules épithélioïdes et les cellules embryonnaires de la périphérie sont chromophiles. Les travaux de Goldmann, de Kiyono, d'Evans, ne laissent plus aucun doute à ce sujet. Il semble donc bien établi que la lésion élémentaire de la tuberculose, le follicule tuberculeux, qui est identique aux lésions de la syphilis, de la lèpre, de la plupart des mycoses et de certaines sporotrichoses, soit une lésion de nature strictement conjonctive réticulo-endothéliale.

On retrouve d'ailleurs au niveau du sang des stigmates de la réaction du système histiocytaire : d'abord une anémie fréquente, qui peut parfois verser dans le type pernicieux, puis une réaction monocyttaire surtout fréquente dans les formes septicémiques, et bien étudiée entre autres par Cunningham et Sabin en 1925, par R. Gottlieb en 1932. La monocytose, quoique moins évidente que dans le paludisme, est un bon signe de la réaction du système contre le bacille septicémique. On la retrouve encore dans certains cas de tuberculose

pulmonaire, au moment des poussées évolutives.

En analysant le terrain tuberculeux, on retrouve encore des signes fréquents du fléchissement de certains métabolismes et de certaines activités auxquelles le SRE ne semble pas étranger. Pidoux opposait la tuberculose à l'arthritisme et à la goutte. Sa pensée était excessive, mais en précisant les qualités du terrain tuberculisable, on a constaté, entre autres modifications, une hypocholestérinémie et une misère minérale fréquentes, une hypocalcémie en particulier. Ce sont des notions bien connues de tous, et il est de règle de traiter les tuberculeux par des médications et des aliments riches en calcium, en graisses et cholestérine. La perturbation du métabolisme ne porte pas seulement sur la cholestérine, mais aussi sur les graisses, et la meilleure preuve en est l'amaigrissement rapide des sujets atteints de cette affection. Les mécanismes de l'immunité humorale sont également troublés, et l'allergie n'est que la traduction d'une sensibilité extrême à des doses infinitésimales de tuberculine. De nombreux biologistes se sont évertués à mettre en évidence le rôle du SRE dans l'immunité tuberculeuse. Si certains auteurs comme Paraf tiennent le système pour étranger au développement de l'allergie tuberculeuse, et si Freund, Thonoff, Popper et Railéanu ont trouvé que le blocage expérimental à l'encre de Chine est sans influence sur le phénomène de Koch et sur la cutiréaction, par contre, toute une série de chercheurs (Nasta, Nasta et Schlopobensky, Cesa Bianchi, Willis, Archer, Axelsson et Bringel, Sabin, Schermin et

Peissachowitch) ont pu déterminer un fléchissement incontestable de l'immunité générale se traduisant par une aggravation manifeste des lésions de tuberculose expérimentale. D'ailleurs, si le blocage n'a pas donné les mêmes résultats auprès de tous les auteurs, et si certains d'entre eux ont pu constater un renforcement de l'immunité, cela tient sans doute à la différence des méthodes employées. Le blocage à faible dose semble produire un effet de renforcement sur le SRE, tandis qu'à doses massives il paralyse plutôt les processus d'immunité. Ce fait ne doit pas nous étonner. Il se rattache à un principe très général de pharmacodynamie. Nous devons retenir que « du point de vue expérimental, il reste bien admis aujourd'hui que l'insuffisance fonctionnelle du SRE demeure en grande partie responsable du fléchissement de l'immunité et de la gravité de la tuberculose. » (Lévi-Valensi). Cette conclusion cadre entièrement avec les données de la clinique courante en Algérie. Il est de constatation banale que la tuberculose est aggravée par les maladies qui lèsent gravement le SRE : le Kala-Azar, la syphilis et surtout le paludisme qui, par libération massive de pigment sanguin, réalise un blocage quasi-expérimental du système histiocyttaire.

Les résultats obtenus par les preuves colorimétriques apportent enfin la dernière série d'arguments. Nous avons déjà longuement parlé de l'épreuve au rouge Congo d'Adler et Reiman, ainsi que des épreuves similaires de Rosenthal, de Saxl et Donath, d'Eppinger. Tous les auteurs qui ont

utilisé ces épreuves apportent des résultats convaincants. Les taux résiduels les plus bas sont en rapport avec des formes bénignes, chroniques de la tuberculose. Au contraire, les taux de 80, 90 et plus sont constatés dans les formes graves, chez les sujets qui ne réagissent pas à l'infection. La simple lecture d'un tableau rapportant quelques cas suffit à fixer les idées à ce sujet.

En résumé, après analyse des faits cliniques, anatomiques et biologiques, il semble bien qu'il y ait un rapport certain entre l'activité du SRE et l'évolution de la tuberculose, et que ce rapport mérite d'être étudié plus complètement par la suite.

LE SRE ET LE KALA-AZAR.

C'est dans l'étude du Kala-Azar et des leishmanioses viscérales de l'homme et des animaux que nous trouvons le tableau le plus typique des affections générales du SRE. Nous trouvons facilement dans leur symptomatologie des signes nets de réaction du système histiocyttaire. L'étude du sang et des coupes de viscères nous montrent qu'elles sont liées à un parasitisme électif des cellules endothéliales de la rate, du foie, des ganglions, de la moelle osseuse, du mésenchyme, des vaisseaux et du sang, et apportent une preuve évidente de l'atteinte grave du système histiocyttaire.

Le Kala-Azar, et d'une façon générale, les leishmanioses viscérales sont caractérisées cliniquement par une fièvre irrégulière avec accès du type inter-

mittent, par une splénomégalie, une hépatomégalie, une anémie, une pigmentation spéciale, des œdèmes, des lésions cutanées, de la micropolyadénite, et par une série de signes fonctionnels parmi lesquels l'amaigrissement, les hémorragies tiennent une place tout à fait particulière.

La splénomégalie, se présentant sous l'aspect d'une grosse rate plus ou moins dure, progresse assez rapidement, et devient bientôt considérable, envahissant parfois le petit bassin. Elle s'accompagne toujours d'une hépatomégalie plus ou moins importante. Le foie donne alors la sensation de fermeté rémittente de la rate. Généralement, on ne trouve pas d'adénopathie chez l'adulte (Aubry et Benhamou) à l'encontre de ce qui se passe chez l'enfant où la micropolyadénite est la règle. La pigmentation cutanée est à peu près constante : très légère et à peine visible au début de la maladie, elle devient nette et évidente aux stades avancés, s'atténuant toutefois pendant les rémissions spontanées ou thérapeutiques. Cette pigmentation de teinte beige ou chamois plus ou moins foncée se localise électivement à certaines régions cutanées. Elle dissimule jusqu'à un certain point l'état avancé d'anémie, la lividité du sujet. Les œdèmes sont fréquents : ce sont des œdèmes blancs, mous, indolores, siégeant aux extrémités et à la face, ne s'accompagnant jamais d'albuminurie importante, et dont la pathogénie est encore mal élucidée, et comparables à ce point de vue aux œdèmes palustres. L'examen des téguments nous permet encore de trouver souvent des lésions cutanées, un eczéma

furfuracé pouvant entraîner une alopécie en plaques : ce symptôme, très rare chez les humains, est d'observation fréquente au cours des leishmanioses viscérales canines. La micropolyadénie est presque la règle chez l'enfant. L'amaigrissement est enfin un signe constant. L'émaciation s'accroît, et le malade prend un aspect véritablement squelettique, vers la période terminale. Parmi les complications, nous relevons un syndrome hémorragique, caractérisé par des épistaxis, des gingivorragies, des hématuries, du mœléna, du purpura, des hémorragies rétinienne, etc., liées à une fragilité anormale des vaisseaux. Tous ces symptômes cliniques, sauf toutefois la pyrexie, sont des signes de souffrance du SRE, dont l'étude du substratum anatomique nous donne l'explication. Un fait qui est digne d'être relevé est également la fréquence considérable du Kala-Azar au début de la vie : dans une statistique relevée dans la thèse de Bertrand (Alger, 1931) concernant 2.306 cas apparus en Europe et en Afrique du Nord, nous voyons que 98 % des cas de Kala-Azar concernent des sujets de moins de quinze ans, et que 50 % des cas intéressent des enfants d'un an : or, fait remarquer Frey, c'est justement à cette époque que croissent les organes d'origine mésenchymateuse, et plus spécialement le système histiocyttaire. Enfin, le Kala-Azar semble aggravé par certaines affections qui lèsent le SRE, la syphilis, la tuberculose et principalement le paludisme.

L'étude du substratum anatomique du Kala-Azar et des leishmanioses viscérales en général nous

montre un parasitisme électif des cellules macrophagiques de l'organisme .

La rate est hypertrophique. Chez les individus qui ont été malades pendant un certain temps, on trouve un parenchyme gris rougeâtre consistant, avec une pulpe envahie par de grandes cellules blanches mononucléaires souvent parasitées. La congestion est très marquée et évolue vers l'hémorragie. On trouve des altérations des éléments cellulaires exprimant l'activité hématopoiétique de la rate, et des cellules primordiales hémocytoblastiques, d'autres orientées dans le sens monoblastique. On trouve également des proérythroblastes de Ferrata, des érythroblastes basophiles et quelques rares mégacaryocytes dans lesquels on peut voir des corps de Leischmann parfois dégénérés. On observe souvent des cas de phagocytose indirecte, les parasites étant inclus dans des fragments de cellules éclatées qui sont à leur tour phagocytées par les mégacaryocytes (Baserga).

Les lésions du foie peuvent se résumer en lésions d'hépatite diffuse et d'hépatose également diffuse. L'hépatite est représentée par des foyers multiples, petits, constitués de grandes cellules à type hémohistioblastique avec un nombre variable de parasites, et des phénomènes régressifs non rencontrés dans la rate. On trouve constamment des cellules plasmatiques accolées à ces éléments, en nombre toujours très grand. Les foyers inflammatoires sont d'extension et de dimension diverses, surtout situés dans les mailles conjonctives des espaces portes. Les cellules de Kupffer sont généralement bourrées

de parasites. Quant aux cellules hépatiques, elles sont souvent lésées, montrant une dégénérescence grasseuse souvent associée à une dégénérescence albuminoïde. Des troubles circulatoires hépatiques peuvent se surajouter, du fait de lésions de cirrhose. Dans la moëlle osseuse, on trouve un parenchyme rouge en partie ou en totalité suivant le degré de la maladie. Il y a une violente réaction congestive, avec multiplication considérable des grandes cellules blanches mononucléaires. Le fait fondamental est l'infarcissement des éléments réticulo-endothéliaux par les parasites. Ces éléments phagocytaires ont des formes très variées : depuis de toutes petites cellules jusqu'à des cellules géantes à vaste protoplasma, vraies éponges contenant 30 et 40 parasites, typiquement bipolaires ou multipolaires, fuselées, triangulaires ou polygonales, se modelant par compression réciproque, cellules à pseudopodes, cellules rondes, etc.. Dans leurs vacuoles, à côté des parasites on trouve des débris divers, cellulaire, pigmentaires, gras. A côté de l'hyperplasie réticulo-endothéliale, on trouve aussi des troubles des échanges, des lipoides (Anitschow), des graisses, comme dans les maladies de Gaucher, de Niemann-Pick.

Au niveau des ganglions lymphatiques, on trouve une tuméfaction des follicules et un agrandissement des espaces inter-lacunaires et des lacunes de la pulpe. Les parasites sont présents dans les cellules réticulaires des cloisons. On assiste également à un réveil des activités érythropoïétiques du ganglion sur lesquelles avait insisté Franco : on

trouve de nombreux érythroblastes basophiles. Les éléments de l'étape ultérieure de la série érythroblastique sont cependant beaucoup plus rares et souvent absents.

On trouve enfin, à côté de ces lésions essentielles de la rate, du foie, des ganglions et de la moëlle, de nombreuses autres localisations : dans les sous-muqueuses et les glandes annexes du tube digestif, sur les parois des vaisseaux, du cœur, sous les muqueuses de l'appareil respiratoire, de la vessie, dans les glandes thyroïdes et surrénales, dans l'œil et ses annexes, dans les enveloppes et vaisseaux du système nerveux. Ces localisations rares chez l'homme, sont fréquentes au cours des leishmanioses vétérinaires. Les reins ne sont que très rarement le lieu de localisations parasitaires, et cela en raison de leur pauvreté relative en tissu conjonctif réticulo-endothélial. Cependant, on y trouve souvent des dégénérescences cellulaires à la période terminale, liées peut-être à la présence dans les humeurs de toxines parasitaires. Les lésions cutanées, caractérisées par de l'eczéma furfuracé, des plaques d'alopécie relèvent de la présence de parasites en grand nombre dans les cellules histiocytaïres réparties irrégulièrement dans le derme. Des expériences sur des animaux réceptifs à *L. infantum* montrent clairement que le SRE du derme est toujours intéressé au processus (Redaelli). Ces cellules histiocytaïres du derme se surchargent chez certains sujets de débris pigmentaires d'où la teinte spéciale des malades atteints de Kala-Azar.

L'examen du sang est particulièrement intéres-

sant au cours du Kala-Azar. On trouve essentiellement de l'anémie, de la leucopénie avec une inversion de la formule leucocytaire, et souvent une plaquettopénie: L'anémie est généralement intense. Au fur et à mesure des progrès de la maladie, le chiffre des globules rouges tombe à 2.500.000, 2.000.000, avec présence fréquente de réticulocytes. Pendant un certain temps, le chiffre des globules rouges se maintient à ce taux, avant de réaliser les anémies extrêmes à 1.200.000, 1.000.000 et même 800.000 si fréquentes chez les enfants. La leucopénie est la règle, surtout chez l'adulte (Aubry et Benhamou) et les chiffres de 2.000, 1.500 et 1.000 globules blancs sont fréquents. L'inversion de la formule se fait aux dépens des polynucléaires qui tombent à 40, 30, 20 % tandis que les mononucléaires augmentent relativement de nombre, surtout les monocytes qui peuvent atteindre 15, 20, 30 40 % du chiffre total des leucocytes. Le tableau périphérique est donc l'expression de l'hyperplasie réticulo-endothéliale avec hypoplasie myéloïde. Cette hypoplasie médullaire s'explique par le fait, constaté sur les coupes de moëlle, que les cellules de ces organes subissent, du fait de la présence abondante de leishmanias, une orientation macrophagique. Absorbés par cette fonction histioïde de phagocytose, les éléments de la série rouge ne se transforment plus en de nouvelles cellules hématiques. On trouve des faits semblables dans les réticulo-endothélioses primitives, où les éléments semblent détournés de leurs fonctions hématopoiétiques pour s'adonner uniquement à la fonction macrophagique. Il y a

une sorte de balancement entre les orientations cellulaires. Quand pour une cause quelconque, à un moment donné, la différenciation fonctionnelle des hémohistioblastes augmente dans le sens histioblastique, il y a diminution dans le sens hémoblastique, et vice-versa. Cette interprétation peut être rendue à tous les cas d'hypoplasie observés au cours des réticulo-endothélioses.

De cette courte étude anatomique nous devons retenir que l'examen microscopique révèle une diffusion extrêmement large des parasites dans tout l'organisme, fixés dans certains territoires réticulo-endothéliaux dans certains cas, dans tout le système dans d'autres cas, réalisant des réticulo-histiocytoses généralisées. Le processus histopathologique général, qui est à la base de toutes les leishmanioses, est une multiplication avec hyperfonctionnement des éléments les plus nettement phagocytaires du système, avec, comme conséquence inévitable, des phénomènes congestifs et inflammatoires, et des déviations fonctionnelles.

Les fléchissements du SRE, soumis à une épreuve si rude dans les leishmanioses, sont mis en évidence par l'étude des métabolismes et l'application des méthodes colorimétriques. En règle générale, tous les métabolismes dans lesquels intervient le système histiocyttaire sont faussés. Les troubles du calcium, indépendamment de la fragilité capillaire, expliquent en partie les hémorragies. Les œdèmes, si fréquents surtout chez l'enfant « ne reconnaissent pas, de l'avis des auteurs, une cause évidente », surtout quand ils ne coexistent avec

aucune lésion rénale. Nous pensons que c'est dans les tissus qu'il faut rechercher leur origine, le conjonctif ayant un certain rôle dans la régulation de l'eau, des sels et des albumines. Il y a également un trouble dans l'équilibre des albumines : hypoprotéinémie avec inversion du rapport sérine-globuline, modifications analogues à celles que l'on constate dans la syphilis et le paludisme, tandis que le taux de l'urée augmente rapidement, parfois sans lésion rénale. Il y a enfin un trouble manifeste du métabolisme des graisses qui se traduit par l'amaigrissement rapide, par l'apparition fréquente au niveau des foyers de cellules du type Gaucher, analogues à celles que l'on trouve dans les maladies de Niemann-Pick et de Schüller-Christian (Baserga). Le métabolisme du fer semble également fortement altéré probablement du fait de l'hémolyse intense. Les épreuves colorimétriques au rouge Congo montrent une élévation notable du taux de rétention dans le sang du colorant, prouvant dans les cas graves une véritable inaptitude à la fixation des colloïdes par le système épuisé. Par contre, Massa signale un cas de Kala-Azar où le taux résiduel est de 70 %, chiffre sensiblement normal, explicable par le phénomène du surblocage, ou encore par le fait que les histiocytes, orientés vers la fixation peuvent facilement éliminer le colorant.

Si une première atteinte de Kala-Azar laisse en général, après guérison, une immunité solide (Nicolle et Anderson), par contre, quand il y a sidération des organes de défense, l'immunité devient nulle, et le malade succombe souvent du fait d'infec-

tions intercurrentes qui évoluent très rapidement, témoignant d'une arréactivité à peu près complète.

De l'ensemble des études faites sur le Kala-Azar et les leishmanioses, il résulte que c'est une maladie atteignant strictement le SRE, qui, en présence des parasites, subit une orientation très nette vers la phagocytosé aux dépens de toutes les autres fonctions du système, d'où résulte rapidement un déséquilibre vital qui conduit fréquemment vers la mort. Dans sa nature intime, le phénomène biologique fondamental est la phagocytose des parasites qui, inclus dans les macrophages, continuent à vivre et à se reproduire. Le corps cellulaire qui les contient perd à la longue son activité et succombe. Par contre, il peut avoir raison des parasites, et c'est ainsi qu'on assiste à des guérisons spontanées. Le parasite détermine un véritable blocage du système, une saturation parasitaire qui produit secondairement les autres symptômes de la maladie (Pitaluga, Hu et Cash). Dans toute la nosographie, c'est certainement l'affection qui offre le plus bel exemple de réticulo-endothéliose, parmi celles qui ont été étudiées sous cet angle jusqu'à ce jour.

Conclusions

L'étude de la morphologie, des fonctions et de quelques affections du SRE nous autorise à émettre les conclusions suivantes :

1. — Les cellules réticulo-endothéliales existent dans tout l'organisme. On les trouve dans le mésenchyme, dans les séreuses, dans les vaisseaux, dans les organes hématopoïétiques, dans le foie, sous la peau, dans les poumons, dans le sang, dans les glandes, etc..

2. — Les cellules réticulo-endothéliales ne sont que des cellules conjonctives banales qui se différencient toutefois de ces dernières par l'acquisition momentanée ou durable de caractères particuliers, qui nous permettent de les reconnaître, sous l'influence de causes intercurrentes ou de besoins de l'organisme. Cette adaptation est rendue possible par l'extraordinaire richesse en propriétés virtuelles de l'élément conjonctif, qui fait aisément retour à l'état embryonnaire pour suivre une orientation nouvelle, avec une morphologie et des fonctions circonstanciées.

3. — Le système réticulo-endothélial n'est donc pas un système anatomique vrai et encore moins

un tissu spécial. Il n'a pas d'autonomie. Il se confond avec le tissu conjonctif dont il n'est que l'aspect fonctionnel, l'appareil tropho-conjonctif, l'appareil métabolique.

4. — Les propriétés qu'on lui reconnaît sont en réalité celles du tissu conjonctif : elles sont multiples et variables comme les propriétés virtuelles de la cellule conjonctive jeune, si riche en avenir, et comme les causes qui conditionnent leur apparition.

5. — On peut ramener l'activité des éléments RE à trois grands groupes de fonctions : sanguiformative, pexique et métabolique. Nos connaissances à ce sujet sont pourtant restreintes. Si nous avons des précisions suffisantes sur les rôles sanguin et pexique du système, nous ne possédons que des lueurs sur son rôle métabolique et sur son intervention dans les défenses humorales de l'organisme. Cela tient probablement à l'insuffisance de nos moyens d'investigation, qui sont rudimentaires et trop sujets à caution. Il nous semble que c'est dans ce sens que doivent d'abord porter les efforts des chercheurs.

6. — Les épreuves colorimétriques d'évaluation de la valeur pexique du système, permettent toutefois de préciser certains pronostics. Les résultats obtenus dans l'étude de certaines maladies dans la tuberculose en particulier, sont tout à fait encourageants.

7. — Le tissu conjonctif réticulo-endothélial apparaît, en raison de ses multiples interventions dans les processus de défense et dans les métabolismes comme un des principaux constituants du terrain biologique, dont la connaissance est encore si vague et pourtant si nécessaire à la bonne compréhension des maladies. Il nous permet, en particulier, d'expliquer certaines modalités cliniques et évolutives de la tuberculose, du paludisme et du Kala-Azar que nous avons pris comme exemples.

Bibliographie

- * ABDT (A.) et BLOOM (W.). — Maladie de Niemann-Pick. (*Journal of American Med. Assoc.*, tome XC. N° 26, 30 juin 1928.)
- * ABELOUS, ARGAUD et SOULA. — La Rate (*in Traité de Physiologie*, ROGER et BINET, Masson, édit. 1928)
- * ADLER et REIMAN. — Exploration fonctionnelle de l'appareil R.E. (*Ztsche f. d. pes exp. med.*, 1925, p. 617.)
- ANITSCHKOW. — (*Zieglers Beitrage z. Pathol. Anat.*, vol. 57, 1914.)
- ASCHOFF (L.). — Das Retikulo-endotheliale System (*Erg. der inn. med. u. Kinderheilk*, tome 26, 1924.)
- * AUBRY (G.) et BENHAMOU (E.). — Kala-Azar de l'adulte. (*Algérie Médic.*, avril 1932, p. 179.)
- * AXELSON et BRINGEL. — De l'apparition et de l'extension de la tuberculose pulmonaire du lapin à SRE préalablement mobilisé. (*Reitz. z. Klin. d. Tuberk.*, Janvier 1931.)
- * BASERGA (A.). — L'hémopoiesi nella Leischmaniosi. (*Societ. Med. Chir. di Catania*, 1933.)
- * BASERGA (A.). — Le malatie del SRE. (*Haematologica Recensionì*, Vol. 4, 1933.)
- * BENHAMOU (E.). — Les réticulocytes dans le paludisme. (*Bull. Soc. Path. exot.* Page 426, 1933.)
- * BENHAMOU, GILLE, ASSAN et MUNARET. — La bilirubinémie dans le paludisme. (II^e Congrès Intern. du Paludisme, Alger, 1930.)
- * BENHAMOU et NOUCHY. — A propos de trois cas d'ictère hémolytique paludéen. (*Bull. Soc. Pathol. exot.* page 423, 1933.)
- * BENHAMOU et Mlle ODRY. — Purpura palustre. (*Bull. Soc. Path. exot.*, page 420, 1933.)

* Ouvrages consultés in extenso.

- * BENHÂMOU et LEVI-VALENSI. — Azotémie dans le Paludisme. (II^e Congrès International du Paludisme, Alger, 1930.)
- BERNARDINI (V. de). — Rapporti tra Malaria e Tuberculosis. (*Riforma Medica*, Octobre 1931, p. 1522.)
- BIELING et ISAAK. — (*Zeitschrift f. die gesamte exp. Medizin.*, 1922, fasc. 28.)
- * BINET (L.). — Recherches histophysiologiques sur le poumon. (*P. M.*, 24 juillet 1926, N° 59.)
- BINET et VERNE. — Recherches histophysio. sur le sort de l'huile injectée dans le tissu sous-cutané. (*Ann. Anat. Path.*, t. IV, 1927.)
- BINET et VERNE. — Evolution histophysio. de la veine à la suite de son oblitération expériment. (*P. M.* N° 46, 1925.)
- * BORREL. — Plan pigmentaire et noovo-carcinome. (*Bull. Assoc. Franç. pour Etude du cancer*, 15 juin 1914.)
- * BOUIN. — Traité d'histologie. (Masson, édit. 1930.)
- BRATIANO SABAN et A. LLOMBART. — Nouvelles recherches sur l'histophysiol. du SRE. (*Ann. Anat. Path.* Janvier 1930.)
- * BRULE. — Recherches récentes sur les ictères. (Masson, édit., 1920.)
- BRUNI. — Tessuto connettivo e sistema RE. (*C. R. Ass. anat. Liège*, 1926, XXI reunion.)
- CARREL et EBELING. — Pure cultures of large mononuclear leucocytes. (*The Journal of exp. Med.*, XXXVI, N° 4, 1922.)
- * CARREL et INGEBRIGTSEN. — The production of antibodies by tissues living outside of the organism (*Journ. of exp. Med.*, 1912, XV.)
- CARY (W.-E.). — The relations of hemophages to antibody production. (*Journal of Med. research*, 1922, XLIII.)
- CESA BIANCHI. — Rassegna Istituto Biochimico, 1926.
- CHEVALLIER (P.). — L'influence de la rate sur la localisation du fer sur les organes du pigeon. (*Journ. Physio. et Pathol. génér.*, 1914, t. XVI.)
- COLLON (NADINE G.). — De l'effet du blocage du SRE sur l'immunité naturelle et acquise. (*Arch. int. Med. exp.*, 1927, Vol. III.)

- CUNNINGHAM, SABIN, SUGIYAMA and KINDWALL. — The role of the monocyte in tuberculosis. (*John Hopkins, Hosp. Bull.*, 1925, XXX, VII.)
- * DELATER. — De l'immunisation locale à l'immunité générale. (*P. N.* 1924, N° 1.).
- DEMANT. — L'influence du blocage du SRE sur la quantité de sucre contenue dans le sang. (*C.R. Soc. Biol.*, page 916.)
- DE MARTINI (A.). — Il sistema RE Saggi di Semeiologia funzionale. (*Genova Tip. Sociale*, edit., 1926.)
- * DIERYCK. — Recherches expérimentales sur les épreuves fonctionnelles du SRE. L'épreuve au rouge Congo d'Adler et Reiman. (*Revue belge des Sciences Médicales*, N° 8, 1929.)
- DOMAGK (G.). — Untersuchungen über die Bedeutung des RE Systems. (*Virchows urchin.*, 1924, CCLIII.)
- * DOMINICI. — Etudes sur le tissu conjonctif et les organes hémat. des mammifères. (*Arch. ant. Micr.*, 1922).
- DUSTIN (A.-P.). — Quelques mots à propos du blocage du SRE. (*Arch. int. Med. exp.*, 1927.)
- EPPINGER et STOHR. — Zur Pathologie des RES. (*Klin. Worschr.*, 1928, N° 31.)
- EVANS (H. M.), BOWMAN and WINTERNITZ. — An experimental study of the histogenesis of the miliary tubercle. (*Journal of Exp. Med.*, 1914, Vol. XIX.)
- FERRATA (A.). — Ueber die Klassifizierung der Leucocyten des Blutes. (*Folia Hoematologica*, t. V, 1908.)
- * FIESSINGER (N.). — Les ferments des leucocytes. Paris, 1923.
- FISHER (A.). — Transformation des fibroblastes en macrophages in vitro. (*Arch. f. exp. Zellfors*, t. III, p. 345, 1927.)
- * FLORENTIN. — (Thèse, Nancy, 1924.)
- FOA (P.). — Sulle cellule interstiziali del Testicolo. (*Atti del I Congresso Int. dei Patologi*, 1911.)
- FOOT NATHAN CHANDLER. — Studies on endothelial reactions. (*Journal of exp. Med.*, Vol. 32, 33 et 34, 1920.)
- FOOT (N.G.). — Re-endothelial phagocyte. (*Anat. Rec.* 1925, vol. 30)
- FREUND. — On the role of RE System in the tuberculin hypersensitiveness. (*The Journal of Immunology*, Mai 1926.)

- * FREY. — (*Klinisch. Wochens.* t. 8, N° 35, 1929.)
- * GASTINEL et REILLY. — Semiologie des Septicémies médicales. (*XIX^e Congrès français de méd., Paris*, 1927, Masson, édit.)
- GILBERT et JOMIER. — La cellule étoilée du foie à l'état physiologique et à l'état pathologique. (*Arch. de med. exp. et d'anat. path.*, 1908.)
- GOEBEL et GNOINSKI. — Le métabolisme de la cholestérine et le SRE. (*CR. Soc. Biol.*, 1927, t. 96.)
- GOLDMANN (E. E.). — Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. (*Beitr. z. Klin. chir.*, 1909.)
- GOLDZIEHER (M. A. H.) et SCHERMAN — (*Arch. of Pathology*, Août 1931, page 186.)
- * GOTTLIEB (R.). — Réactions monocytiques dans la tuberculose. (*Americ. Revue of Tuberculosis*, Février 1932.)
- * GOUGEROT (H.). — Le follicule tuberculeux. Sa signification. (*Soc. de la Tuberculose*, N° 3, 1911.)
- * GOUGEROT (H.). — Tissus mésodermiques différenciés (in *Eléments Anat. et Physio.* Landouzy et L. Bernard, Masson, édit.)
- GOUNELLE. — Contribution expérimentale à l'histogénèse du monocyte à partir du tissu RE. (*Thèse Strasbourg*, 1927.)
- GOZZANO (M.). — Sugli effetti delle cosiddette colorazioni vitali nel sistema nervoso centrale. (*Hoematologica*, 1927.)
- * GUGLIELMO (G. di). — Pathologie et clinique du SRE. (*Hoematologica*, vol. IX, 1928.)
- HAENDEL et MALET. — Le métabolisme lipoidique et la cholestérine. (*Rivista medica latino Americana*, Janvier 1929, p. 568.)
- HU et CASH. — Considérations sur les rapports du SRE avec le Kala-Azar. (*Proced. Soc. Exp. Biol. and Med.*, Juillet 1927, p. 340.)
- JAULMES. — La cellule pulmonaire. Son histiophysiologie normale et patho. (*Thèse Lyon*, 1924.)
- JOLLY (J.). — Recherches sur la formation des globules rouges des Mamm. (*C.R. Assoc. des Anato*, VII, Genève, 1905.)

- JOLLY (J.). — Cellules plasmatiques, cellules d'Erhlich et clamatocytes. (*C.R. Assoc. des Anat.*, 1901.)
- JOUSSET (A.). — Les pigmentations pulmonaires et la fiction de l'antracose. (*PM*, 1928.)
- KAUFFMANN. — Beitrag z. funktionellen Pathologie des erweiterten ret. endo. System. (*Krank Leitforschung*, 1926, Bd. 2 et 3.)
- KIYONO. — Die vitale Karminspeicherung. (*Fisher*, Iena, 1914.)
- KIYONŌ. — Referat ueber die Leucocyten (*Verhandl. d. Japan Path. Ges.*, 1918.)
- KRAHN. — Ret. endotheliale Reaktion. (*Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1926.)
- KYES (P.). — The natural resistance of the pigeon to pneumococcus. (*Journal. Infect. Diseases*, 1916, tome 18.)
- LAGUESSE (E.). — SRE et histiocytes. (*Echo med. du Nord*, 1927, N° 37.)
- LEITES (S.). — Ueber die Rolle des Retikulo-endothelialen Systems im Fett. und Lipoidstoffwechsel. (*Biochem. Zeit.*, 1927, p. 186.)
- LEPEHNE. — Zerfall der roten Blutkörperchen beim icterus infectiosus. (*Beitrage z. path. anat.* 1919, tome 65.)
- LESCHKE. — (*Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therapie*, V. 16, 1914.)
- * LESUE, LIEVRE et BOQUIEN. — Maladie de Schüller-Christian. (*Soc. Med. Hôpit., Paris*, 29 avril 1932.)
- * LEVI-VALENSI et MONTPELLIER. — SRE dans le Paludisme. (*Algérie médic.*, juillet 1932.)
- * LEVI-VALENSI. — Tuberculose pulmonaire chez l'indigène. (*Rapport III^e Réunion Fédération des Soc. Sciences Médic. d'Algérie*, Avril 1933.)
- LEWIS et LOOMIS. — Re-influence of chronic infections and of trypan blue on the formation of specific antibodies. (*Journal exp. med.* 1926, t. 43.)
- LOCATELLI (Mlle). — Sul Metabolismo dei Grassi. (*Bol. della Soc. di Biol. Speriment.* I. 1925.)
- * LUCACER et CARDINALE. — Sur la valeur pronostique de l'épreuve fonctionnelle du RE dans la tuberc. pulmonaire. (*Il Morgagni*, 27 Mars 1932.)
- * LUCCHIERINI. — (*Policlinico (Sez. Med.)* 1927, p. 86.)

- * MALLORY (F. B.). — A histological study of typhoid fever. (*Journal of exp. Med.* III, 1898.)
- MANAI (A.). — SRE et infection malarique. (*Hoematologica*, 1925, N° 5, p. 407.)
- MARCHIAFAVA et BIGNAMI. — La infezione Malarica, 1902.
- * MASSA (M.). — Tentativi di saggio funzionale del SRE in clinica. La prova del rosso congo. (*Clinica med. Italiana*, t. 60, N° 1, 1929.)
- MASSON. — Les cellules de Langerhans. Leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. (*Bulletin de la Soc. Franç. de Dermato et Syphiligraphie*, 20 mars 1921.)
- MASSON. — Essai sur les tumeurs noeviques. (*Bull. Ass. française, Etude cancer*, juillet 1921.)
- MASSON. — Anat. Patholo. des noevo-carcinomes. (*Rapport II^e Congrès dermat. syphili. de langue française*, juin 1923.)
- MAXIMOW (A.). — Relations of blood cells to connective tissues and endothelium. (*Physiol. Rev.* 1924.)
- MAXIMOW (A.). — Tuberculose des tissus des mammifères en culture. (*Annal. Anat. Path.*, 1926.)
- MAZZA (S.). et ARROYABE (V.). — Observation d'endothéliose (hémohistioblaste pigmentifère dans le sang circulant par paludisme.) (*Societa d'Argentina de Pathologica regional del Norte*, Octobre 1929.)
- MEMMERSHEIMER (A.). — Ueber die Funktionsprüfung der Abfangsorgane des RES. (*II^e Mitt. Klin. Wschr.* p. 1.039, 1926.)
- MENDERSHAUSEN A.). — Blutmengenbestimmungen mit der Kongorotmethode. (*Ztschr. f. Klin. Med.*, tome 97, p. 468, 1923.)
- * MERKLEN et WOLF. — Diathèses hémorragipares. (*Strasbourg Medic.* N° 19, 1925.)
- * MERKLEN et WOLF. — Le monocyte ; cytologie, histogénèse du mononucléaire granuleux des tissus et du sang. (*Ann. anat. Pathol.* N° 6, Juin 1927.)
- * MERKLEN et WOLF. — Monocytes, monocytozes, leucémies à monocytes. Triablisme leucocytaire. (PM, Février 1927.)
- MERKLEN, WOL Fet BOLTZ. — Les monocytozes en clinique. (*Revue de méd.* N° 8, 1927.)

- * MERKLEN. — Système réticulo-endothélial. (*Paris Médical*, Juillet 1928.)
- METCHNIKOFF (E.). — Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. (Paris, 1892.)
- MOLLENDORF (W.) Von und' (M.). — Das Fibrocyten-netzim Cockerens Bindegewebe. (*Ztschr. f. Zellforsch. und mikr. anat.*, 1926 Bd. 3).
- MOREAU. — Xanthomatose osseuse. (*Archives franco-belges de Chir.*, 1931.)
- MORI (S.) und SAKAI (F.). — Studien ueber den Thrombus mit vital farbung. (*Verhandl. f. Japan pathol. ges.*, 1922.)
- MULLIGAN (H. W.). — Etude sur le SRE avec application spéciale à la malaria. (*The Indian Journal of Med. research*, Avril 1929.)
- NAKAHARA (W.). — The function of macrophages in local resistance. (*Journal of exp. Med.*, 1925, t. 42.)
- NANNINI. — L'état fonctionnel du SRE dans la tuberculose pulmonaire recherché par l'épreuve d'Adler et Reiman au rouge Congo. (*Minerva Médic.* Juin 1932, p. 878.)
- * NASTA. — Influence du blocage du SRE sur l'évolution de la tuberculose expérimentale par le bacille d'origine humaine chez le lapin. (*Soc. Biol.*, 21 juin 1932.)
- NATHAN (M.). — La cellule de Kupffer. Ses réactions expérimentales et pathologiques. (*Thèse Paris*, 1907)
- NINOMIYA (Y.). — Ueber die Methode zur Funktionsprüfung der Leber mittels Kongorotes. (*Tokohu J. of exp.*, t. II, N° 3, 1928.)
- * OBERLING. — Le SRE (*Annal. Anat. Path.*, tome I, 1924)
- * PAILLARD (H.). — Maladies de la nutrition. (*J. med. français*, Janvier 1934.)
- PAPILLAN et JIANU. — Influence du système nerveux végétatif sur le SRE. (*CR, SB*, tome 98, 1928.)
- * PARAF. — Le blocage du SRE et l'immunité antituberculeuse du cobaye. (*Soc. Biol.*, 1930.)
- PARAT (M.). — Les colorations vitales de la cellule animale. (Chahine, édit., 1926.)
- PASCHKIS (K.). — Ueber die Leberfunktionsprüfung mit Farbstoffen, mit Beitragen zum Verhalten des RES. (*Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 54, 1927.)

- PAUTRIER et LEVY. — Contribution à l'étude de l'histophysiologie cutanée. Les échanges dermo-épidermiques, et le réseau tropho-mélanique. (*Ann. Dermat. et Syphi.* Décembre 1924.)
- PERMAR (H.). — The functions of the endothelial cell in pathological conditions. (*Amer. Rev. Tuberculosis*, 1924, t. 9.)
- * PIANESE (G.). — Sur le système RE. (*Riforma Medica*, N° 14, 1925.)
- PICON et RAMOND. — Splénomégalie primitive. Epithélioma primitif de la rate. (*Arch. de méd. exp.* 1896, Vol. 8.)
- PITTALUGA (G.). — Le blocage du SRE dans la leishmaniose viscérale (Kala-Azar). (*Arch. f. Schiff. und Trop. Hyg.* Juillet 1927, p. 340)
- * POLICARD (A.) — Sur la nature du revêtement des alvéoles pulmonaires des mammifères. Revue critique. (*Bull. hist. appliquée*, t. III, N° 8, 1926.)
- * PONTICACCIA, CAMPANACCI et ISALBERTI. — (*Giornale di clinica medica*, N° 18, 1926).
- POPPER. — Immunité, allergie et SRE. (VIII^e Congrès intern. contre tuberculose. La Haye, Amsterdam, Septembre, 1932.)
- POPPER et RAILEANU. — Recherches sur le rôle du SRE dans la tuberculose expérimentale du cobaye. (*Soc. biol. de Bucarest*, 1932.)
- PORAK. — La cholestérine dans le paludisme. (*CR Soc. biol.*, p. 311, 1918.)
- PUGLIESE. — (*Zentralb. f. Physiologie*, vol. 25, 1911.)
- * RANVIER. — Des clasmatoctes. (*C.R. Acadm. SC* 1887 à 1892) et (*Archives anal. microscopiques*, Mars 1900.)
- * REDAELLI (P.). — Studio anatomo-patologico della leishmaniosi viscerale del cane. (*Soc. Med. Chir. di Catania*, 1933.)
- * RENAUT (J.). — Les cellules connectives rhagiocrines. (*Arch. Anat. micr.*, t. IX, 1907.)
- RIBBERT. — (*Zeitschr. f. Allgem. Physiologie*. Vol. V, p. 201, 1904.)
- RICH (A.R. — The formation of bile pigment. (*Physiol. Reviews*, 1925.)

- ROGER, BINET et VERNE. — La lipodière pulmonaire. (*Journ. de Physio. et Path. générale*, t. 21, 1923).
- ROSENTHAL (F.). — Un nouveau mode d'exploration fonctionnelle du foie par le phénoltétrachlorphthaléine. (*J. Phar. exp.*, 1924.)
- ROSS (GR). — La bilirubinémie dans la tierce maligne et dans la bilieuse hémoglobinurique. (*British Journal of Exp. Pathol.* Décembre 1927.)
- ROWLAND (R. S.). — Xanthomatose et SRE. (*Archives of Inter. Med.* t. 42, N° 5, 1928.)
- RUGE (R.). — Pourquoi n'y a-t-il pas d'immunité complète dans la malaria ? (*Med. Welt*, N° 39, Octobre 1917.)
- SABIN (Miss F. R.), DOAN (C.A.), and CUNNINGHAM (R.S.). — Discrimination of two types of phagocytic cells in the connective tissues. (*Contrib. to Embryol.* N° 82. *Carnegie Institute of Washington*, 1925.)
- SAXL und DONATH. — Eine Funktionsprüfung der Abfangorgane des RES. (*Wien. Klin. Wschr.* N° 2, 1925.)
- SCHACHS INVARLY (M.). — Taux de la bilirubinémie dans la malaria. (*Arch. of Schiff. and Tropic. Hygien.* Sept. 1927.)
- SCHELLONG et EISLER. — Experimentelle Beiträge zur Funktionsprüfung der Leber und des RES mit Farbstoffen; der Klinische Wert der Leber funktionsprüfung mit Tetrachlorphenolphthaléin. (*Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, 1928; N° 6)
- * SCHERMIN et PEISSACHOWITCH — Silicium Tuberculose und RE System. (*Winchow Arch. f. path. anat.* 1930.)
- SCHILLING. — Zur morphologie, Biologie und Pathologie der Kupfferschen stenzellen. (*Arch. f. path. anat.*, 1909.)
- SCHITTENHELM. — Die Krankheiten des Blutes und der Blutbildenden organe. (*Springer*, Berlin, 1925.)
- SCHRODER. — VIII^e Conférence int. contre la Tuberculose (La Haye-Amsterdam, 1932.)
- SEU (P.). — Le cholestérol des paludéens. (*Bull. Soc. Biol. Sperimentale*, 1930.)

- * SIEGMUND. — Retikuloendothelialen und aktives Mesenchyme. (*Beihefte zur Medizin. Klin.*, 1927.)
- SIMPSON (Mlle M.). — The experimental production of macrophages in the circulating blood. (*Journal Med. Research*. Vol. 43, 1922.)
- SLOT (J. A.). — Cellules RE phagocytes dans la circulation périphérique dans un cas de malaria (*An. in TDB*, Février 1926, page 140)
- SMETANA (H.). — The relation of the reticulo-endothelial system to the formation of amyloid. (*J. of exp. Med.* 45, 1927.)
- STEPHAN. — (*Munchener med. Wochensch.* fasc. II, 1920)
- STERN, BELKINA et ZLATOWIEROW. — Effets de la splénectomie sur le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalitique. (*C.R. SB*, tome 99, N° 26, 1928.)
- STRICHT (Van der). — (*C.R. Soc. Biol.*, p 207, 1895.)
- SUBIN. — Influence de l'extirpation de la rate et du blocage du SRE au cours de la tuberculose. (*Zeits. f. Inf.* Mai 1932.)
- THOMOFF. — Influence de la splénectomie et du blocage du SRE sur l'allergie tuberculeuse du cobaye. (*Soc. Biol.*, 4 juin 1932, p. 381.)
- * TONIETTI (F.). — L'épreuve de la tétrachlorphénol-phtaléine au point de vue des altérations du SRE et plus spécialement dans la malaria. (1^{er} Octobre 1920, p. 572.)
- * VERNE (J.). — Le système réticulo-endothélial. (Chahine, édit., 1928.)
- VOLPE (A.). — Saggi di funzionalita del SRE nello stato puerperale. (*Studi Sassaresi*, t. 7, N° 3, 1929.)
- VOLTERRA (M.). — Ricerche sul sistema reticolo-istiocitario. (*Lo Sperimentale*, t. 81, N° 4, 1927.)
- WEIDENREICH (Fr.). — Die Leukocyten und Verwandte zelformen. (Wiesbaden, 1911.)
- WEKEDIND. — (*Klinik. Woch.* N° 18, 1930.)
- WIGAND et HEITZ. — Examen fonctionnel du SRE chez les tuberculeux. (*Klin. Wochens.*, p. 338, 26 février 1928.)

- * WILENSKY (L. J.). — Zur Lehre von der Funktionellen Diagnostik des RE apparatus. (*Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, t. 54, 1927.)
- WILENSKY (L. J.). — Zur pathologie des RES. (*Zeit. f. ges exp. Med.*, t. 60, 1928.)
- ZOIA. — Sulla clinica del ap. RE. (*Atti Soc. Lombarda Scienze Med.*, 1926.)
-

Vu :

Le Président de thèse,
GEORGES AUBRY.

Vu :

Le Doyen,
E. LEBLANC.

Vu et Permis d'Imprimer :

Alger, le 9 Avril 1934.

Le Recteur :

G. HARDY

Table des Matières

	PAGES
INTRODUCTION	9
HISTORIQUE.	13
CHAPITRE I	
MORPHOLOGIE DU SRE	
Préambule.	22
Organisation du mésenchyme	28
Fibroblastes	31
Cellules accessoires.....	33
Cellules adipeuses	37
Cellules de l'ostéogénèse.	38
Les relations entre le tissu conjonctif et le sang. .	39
Généralités sur les organes hématopoiétiques....	41
Les éléments de soutien	42
Le parenchyme hématopoiétique.	44
Les monocytes	47
Les histiocytes du foie et des vaisseaux.....	56
Les histiocytes du poumon	61
Le réseau de Borrel-Masson	63
Les tumeurs RE	65
CHAPITRE II	
LES FONCTIONS DU SRE	
Généralités.	67
A. — La fonction antixénique.....	69
La bactériopexie.	69
La cytopexie.	74
La colloïdopexie.....	76
La fixation des poisons solubles	77
B. — Le rôle sanguin.....	80
La fonction hématolytique.	81
L'hémolyse pathologique	84
L'ictère hémolytique	85
Les anémies pernicieuses	87
La biligénèse tissulaire	88
C. — Le rôle métabolique du SRE.....	93
1. <i>Graisses et lipoides</i>	94
L'intervention du SRE	94
Les xanthomes.	97
La maladie de Gaucher	100

La maladie de Niemann-Pick	103
La maladie de Schüller-Christian	104
Le diabète gras.	107
2. <i>SRE et protéiques</i>	109
Azotémies tissulaires	109
Lésions d'exclusion.	110
Preuves expérimentales.....	111
3. <i>SRE et les hydrates de carbone</i>	120
4. <i>SRE et les minéraux</i>	121
Le fer.	121
Le calcium	126
Le soufre	128
Les autres minéraux	128
L'eau	129

CHAPITRE III

EXPLORATION FONCTIONNELLE DU SRE

Choix d'une épreuve	131
Les épreuves cliniques	135
L'épreuve d'Adler et Reiman	137
Les variations dans l'élimination des colorants..	139
Précisions expérimentales.....	140
Voies d'élimination du rouge Congo	142
Valeur de l'épreuve	146

CHAPITRE IV

LE RÔLE DU SRE DANS LES DÉFENSES DE L'ORGANISME

Préambule	151
Le terrain.	152
La défense contre les agents animés. Le germe..	154
La défense intégrale	156
Les fléchissements de l'immunité naturelle. La maladie	159
Les moyens mis en œuvre par l'organisme	161
Immunité cellulaire.	161
Immunité humorale.	168
La défense contre les toxiques	177
Gravité des maladies et SRE	181

CHAPITRE V

LE RÔLE DU SRE DANS CERTAINS INFECTIONS ET PARASIToses

La participation du SRE dans les infections....	185
Le SRE dans le paludisme.	188
Le SRE dans la tuberculose	193
Le SRE dans le Kala-Azar.	199
CONCLUSIONS.	209
BIBLIOGRAPHIE	212

